UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 N° 44

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL MESURE PAR LE CRYPTON 85

Quelques applications cliniques et pharmacodynamiques

TRAVAIL DE LA CLINIQUE NEUROLOGIQUE ET PSYCHIATRIQUE UNIVERSITAIRE
(Professeur GÉRAUD)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1963

PAR

Max DELPLA

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

MEMBRES DU JURY

MM	J. GÉRAUD	*Président*
	G. LAZORTHES	*Assesseurs*
	J. LAPORTE	
	L. RIBAUT	
	A. RASCOL	*Suppléant*

TOULOUSE
IMP. SAN JOSÉ
41, avenue de Lavaur

1963

DELPLA (Max)

Contribution à l'Étude du Débit Sanguin Cérébral mesuré par le Crypton 85.

Quelques applications cliniques et pharmacodynamiques.

Toulouse, Imp. San José, Juin 1963 in-8° (200 pages).

(Thèse Médecine Toulouse, 1963, N° 44).

DELPLA (Max)

Contribution à l'Étude du Débit Sanguin Cérébral mesuré par le Crypton 85.
Quelques applications cliniques et pharmacodynamiques.

Toulouse, Imp. San José, Juin 1963 in-8° (200 pages).

(Thèse Médecine Toulouse, 1963 N° 44).

DELPLA (Max)

Contribution à l'Étude du Débit Sanguin Cérébral mesuré par le Crypton 85.
Quelques applications cliniques et pharmacodynamiques.

Toulouse, Imp. San José, Juin 1963 in-8° (200 pages).

(Thèse Médecine Toulouse, 1963 N° 44).

DELPLA (Max)

Contribution à l'Étude du Débit Sanguin Cérébral mesuré par le Crypton 85.
Quelques applications cliniques et pharmacodynamiques.

Toulouse Imp. San José, Juin 1963 in-8° (200 pages).

(Thèse Médecine Toulouse, 1963 N° 44).

CONTRIBUTION
A L'ETUDE DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL
MESURE PAR LE CRYPTON 85

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 N° 44

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL MESURE PAR LE CRYPTON 85

Quelques applications cliniques et pharmacodynamiques

TRAVAIL DE LA CLINIQUE NEUROLOGIQUE ET PSYCHIATRIQUE UNIVERSITAIRE

(Professeur GÉRAUD)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1963

PAR

Max DELPLA

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

MEMBRES DU JURY

MM. J. GÉRAUD — *Président*

G. LAZORTHES, J. LAPORTE, L. RIBAUT — *Assesseurs*

A. RASCOL — *Suppléant*

TOULOUSE

IMP. SAN JOSÉ

41, avenue de Lavaur

—

1963

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . M. LAZORTHES
1er ASSESSEUR . . . . . M. BLANC
2e ASSESSEUR . . . . . M. SOREL
Doyens Honoraires. . . . . MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER
Professeurs honoraires. . . . MM. VALLOIS
Professeurs honoraires (suite) MM. DUCUING, CLERMONT, RIBAUT, NANTA, TAPIE, DELAS, RISER, SOULA

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique Médicale. . . . . MM. MERIEL
Clinique Médicale. . . . . GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique. . . . . FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du Cancer. . . . . GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie. . . . . VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . BAZEX
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne. . . . . MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires. . . . . LHEZ
Clinique médicale infantile et Puériculture. . . . . SOREL
Clinique médicale de 1re enfance . . . . . BARDIER
Clinique de Neurologie et Psychiatrie. . . . . GERAUD
Clinique obstétricale. . . . . GUILHEM (P.)
Clinique odonto-stomatologique. . . . . CADENAT (H.)
Clinique ophtalmologique. . CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale. . . . . CALVET
Clinique traumatologique des membres. . . . . RIEUNAU

Accouchement et obstétrique sociale . . . . . MM. PONTONNIER
Clinique rhumatologique . . RUFFIE (R.)
Anatomie. . . . . LAZORTHES
Anatomie appliquée. . . . . POULHES
Anatomie pathologique. . . . FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale. . . . . ANDRIEU
Chimie biologique. . . . . VALDIGUIE
Electro-Radiologie. . . . . MARQUES
Embryologie générale . . . . . BROUSSY
Histologie. . . . . BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie. . . . . DARNAUD
Médecine Légale et du Travail. . . . . PLANQUES
Médecine Sociale. . . . . BOUNHOURE
Parasitologie. . . . . BOUISSET
Pathologie chirurgicale. . . . DAMBRIN
Pathologie générale et Médecine expérimentale. . . . SENDRAIL
Physico-Chimie. . . . . AUVERGNAT
Physiologie. . . . . LAPORTE (Y.)
Physiologie appliquée et Pharmacologie. . . . . BAISSET
Physique biologique et médicale. . . . . BUGNARD
Propédeutique médicale. . . . LAPORTE (J.)
Thérapeutique. . . . . DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL ET PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie générale et comparée. . . . . MM. COULOUMA
Bactériologie. . . . . Mme ENJALBERT
Physique médicale. . . . . M. BRU
Biochimie médicale . . . . . DOUSTE-BLAZY

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie . . . . . MM. BASTIDE
Anatomie Pathologique. . . . BOUISSOU
Anesthésiologie . . . . . LARENG
Carcinologie . . . . . ESTRADE
Histologie et embryologie . . PLANEL
Chirurgie générale . . . . . GEDEON
Electro-radiologie . . . . . PONS
Médecine générale . . . . . MM. MONNIER
Oto-Rhino-Laryngologie. . . . CLAUX
Parasitologie. . . . . RUFFIE (J.)
Pathologie expérimentale . . GLEIZES
Physiologie. . . . . MONTASTRUC
Physiologie . . . . . BESSOU
Physique médicale . . . . . COMMANAY

AGREGES

Médecine générale . . . . . MM. RIBAUT, CALAZEL, RASCOL
Chirurgie générale . . . . . ENJALBERT, FICAT, PASQUIE, SOUQUET
Chirurgie générale (suite) . MM. SARRAZIN
Dermatologie et syphiligraphie . . . . . DUPRE
Hydrologie . . . . . DENARD
Médecine légale . . . . . GREZES-RUEFF
Obstétrique . . . . . ESPAGNO
Pneumo-phtisiologie . . . . . DELAUDE

AGRÉGÉS LIBRES

Anatomie. . . . . MM. THOMAS
Ophtalmologie. . . . . DEODATI
Pathologie chirurgicale . . . . DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et Cryptogamie . Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle MM. BOURBON
Chimie pharmaceutique. . . . BLANC
Matière Médicale. . . . . MM. VINCENT
Pharmacie chimique et pharmaco-dynamie . . . . . CAUJOLLE
Pharmacie galénique. . . . . STANISLAS
Zoologie . . . . . ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL ET PROFESSEURS SANS CHAIRE

Pharmacie. . . . . M. COUTURIER
Sciences Naturelles. . . . . Mme CAUJOLLE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie . . . . . M. BREUILLAUD
Toxicologie . . . . . BROUSSY (G.)
Sciences Physiques. . . . . M. PITET

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal. . . . . M. ROCHE
Secrétaire . . . . . M. BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MES PARENTS

A MA FEMME

A JEAN-LUC, PIERRE ET SERGE

A MON FRERE ET A SA FAMILLE

A MA BELLE-FAMILLE

A TOUS LES MIENS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546522_0022

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. RISER

Avec toute notre admiration et notre très respectueux attachement.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN GERAUD

Professeur de Clinique Neurologique et Psychiatrique

Médecin des Hôpitaux

Membre titulaire de la Société Française de Neurologie

Chevalier de la Légion d'honneur

Depuis dix ans, vous guidez affectueusement notre carrière médicale dont vous avez suivi les étapes avec une sollicitude toujours renouvelée. Nous n'avons cessé de trouver en vous l'exemple d'un clinicien remarquable sachant rester profondément humain.

A l'honneur que vous nous avez fait de nous compter parmi vos élèves, vous avez ajouté celui de nous confier ce travail que nous vous dédions aujourd'hui.

Qu'il soit le témoignage de notre fidèle reconnaissance et de notre respectueuse affection.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE DOYEN G. LAZORTHES

Professeur d'Anatomie

Membre correspondant national de l'Académie de Médecine

Neurochirurgien des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'honneur

Vous nous avez accueilli comme Interne dans votre service où nous avons pu apprécier votre rigueur clinique et votre haute culture scientifique.

Vous nous faites le très grand honneur de juger ce travail, pour lequel nous nous sommes constamment inspiré de vos recherches.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre admiration et de notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Professeur de Propédeutique Médicale

Nous avons apprécié en vous, non seulement vos mérites d'enseignant, mais encore vos qualités de cœur.

Vous nous avez honoré de votre confiance et de votre amitié.

Soyez assuré de notre respectueuse reconnaissance et de notre très profond attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. RIBAUT

Professeur agrégé à la Faculté

Vous nous témoignez depuis de nombreuses années votre bienveillante amitié. Au cours de nos stages d'Interne, nous avons apprécié l'élégance de votre enseignement, la finesse et la culture de votre esprit.

Qu'il nous soit permis de vous dire ici toute notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. RASCOL

Professeur agrégé à la Faculté

Dès notre préparation à l'Internat, nous avons bénéficié de la rigueur et de la clarté de votre enseignement. Vous nous avez toujours aidé depuis de vos conseils et de vos encouragements amicaux.

Nous vous en remercions très chaleureusement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. BES

Ancien Chef de Clinique Neurologique à la Faculté

Médecin-Assistant des Hôpitaux

Ce travail n'aurait pu être sans lui. Il nous a constamment soutenu de son expérience, de son intelligence, de son amitié.

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements les plus vifs et les plus amicaux.

A MONSIEUR J.-P. MARC-VERGNES

Interne des Hôpitaux

Il nous a apporté, jour après jour, son concours fraternel dans ce travail qui est aussi le sien.

Nous sommes heureux de lui dire notre reconnaissante amitié.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A NOS CHEFS DE CONFERENCE

D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

A TOUS NOS CAMARADES DE L'INTERNAT

Introduction

Les techniques d'exploration fonctionnelle, qui se sont multipliées pour la plupart des organes, et ont permis d'édifier une intéressante physiologie clinique, sont restées longtemps très fragmentaires et peu exploitées en ce qui concerne le cerveau. Celui-ci pourtant offre des facilités considérables pour une étude métabolique, à commencer par un accès facile sur une voie de drainage essentielle, la veine jugulaire. Le cerveau était, de ce fait, le premier des organes pour lequel la détermination précise et relativement aisée du débit sanguin a été possible chez l'homme : depuis, il ne semble pas toutefois que cette mesure, et les possibilités qu'elle offre aux investigations métaboliques qui en découlent, aient pu acquérir droit de cité dans la routine des services de Clinique, et revêtir, de ce fait, un réel intérêt pratique. Les difficultés de sa réalisation sont manifestement en cause : à cet égard, toute simplification est la bienvenue, et peut faire passer cet examen du rang d'expérimentation exceptionnelle à celui d'investigation relativement courante.

Nous avons mis au point et utilisé une technique de détermination du débit sanguin cérébral par le Crypton 85. Cette recherche s'inscrivait logiquement dans la ligne des préoccupations de l'Ecole Neurologique Toulousaine, marquée depuis longtemps déjà par les travaux de physiologie circulatoire cérébrale de nos maîtres, M. le Professeur RISER *et M. le Doyen* LAZORTHES.

Notre maître, M. le Professeur GÉRAUD, *s'est préoccupé, depuis trois ans déjà, de la création, au sein de la Clinique Neurologique, d'un laboratoire d'Hémodynamique et de*

Métabolisme cérébral. Il a donné pour tâche à une équipe qu'il anime la réalisation d'une série d'investigations, dont la première devait être la mesure du débit cérébral telle que nous la décrivons ici. C'est sous la direction constante du Docteur André Bès, *que nous avons, avec notre ami,* J.-P. Marc-Vergnes, *réalisé ce travail dont notre thèse apporte les premiers résultats.*

Après une longue et minutieuse période de mise au point technique, il nous est apparu que nous étions en possession d'une méthode de débit sanguin assurée d'une précision très satisfaisante dans ses résultats; il s'y ajoutait une certaine simplification des techniques, par la possibilité d'un dosage automatique de radioactivité.

Ainsi, avons-nous pu mener une expérimentation étendue; nous avons obtenu, en les confrontant avec la Clinique, des résultats intéressant un certain nombre de domaines, parmi lesquels nous avons choisi ceux qui nous paraissaient les mieux explorés à ce jour : c'est principalement le grand problème de l'artériosclérose cérébrale qui sera abordé ici, à la fois sous l'angle de la perturbation métabolique et des modifications pharmacologiques.

Ce travail reposait, à l'origine, sur un appareillage complexe et d'une haute technicité, dont la mise au point eût été impossible sans le secours des Ingénieurs et Techniciens de l'E.N.S.E.E.H.T. Nous tenons à exprimer au Directeur de l'Ecole Nationale, M. le Professeur Escande, *notre très respectueuse gratitude; nous remercions tout spécialement M.* C. Curie *dont la haute compétence et l'inlassable dévouement ont permis la conception et la réalisation de notre appareil de mesure, ainsi que* M. Périart.

Nous remercions très vivement aussi M. le Professeur Huron *qui a bien voulu procéder à l'interprétation statistique de nos résultats.*

*Nous avons travaillé en collaboration quotidienne avec les Techniciens du Service de Neurologie : M*lle M. Cathala, *M.* E. Puchaès *et M.* R. Périssé, *qui nous ont apporté leur aide précieuse et leur indispensable dévouement. Qu'ils soient ici grandement remerciés.*

Plan

Notre travail se divise en quatre parties.

1° Dans la première, qui concerne la *méthodologie*, nous avons fait une revue succincte des principaux moyens d'étude de la circulation cérébrale qui sont à la base des connaissances actuelles sur ce point. Nous avons, en deuxième lieu, exposé notre méthode de travail et les valeurs normales que nous avons obtenues, relatives aux chiffres de débit sanguin cérébral.

2° La deuxième partie est consacrée à un bref rappel de la régulation de la circulation cérébrale.

3° La troisième présente une tentative de mise au point sur la *pharmacodynamie* cérébrale.

Dans ces deux chapitres, qui constituent surtout un travail de revue générale, nous avons tenu compte, dans la mesure du possible, des publications les plus récentes sur ces sujets ; mais nous nous sommes inspiré des trois ouvrages qui font le point sur la question en langue française, anglaise et allemande :

— « Vascularisation et circulation cérébrales », de G. Lazorthes ;

— « The action of drugs on the cerebral circulation », de L. Sokoloff ;

— « Der Hirnkreislauf unter dem Einfluss Vasoaktiver Substanzen », de U. Gottstein.

4° Dans la quatrième et dernière partie, nous exposons quelques-uns de nos travaux concernant :

— d'une part, certains aspects de la maladie vasculaire cérébrale,

— d'autre part, quelques actions pharmacodynamiques que nous avons, de ce fait, exclues volontairement de la troisième partie.

PREMIERE PARTIE

Méthodologie

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE ET GENERALITES

La nécessité d'un apport sanguin abondant au cerveau, pour le maintien de la conscience et de la vie, est un fait d'évidence, et depuis longtemps connu.

Les tissus du système nerveux central sont très sensibles aux effets de l'insuffisance circulatoire. L'interruption de la circulation cérébrale est suivie, en quelques secondes, d'une perte de conscience, et, en quelques minutes, de dommages irréversibles dans le cerveau [2]. Une ischémie cérébrale moins poussée aboutit rapidement aussi à un dommage tissulaire permanent, comme cela s'observe dans le shock irréversible. C'est parce que le maintien des fonctions normales du cerveau est d'une importance vitale pour l'ensemble de l'organisme, et que ce maintien est complètement dépendant d'un apport sanguin continu et adéquat, que l'action des drogues sur cette circulation locale revêt des modalités originales et une importance toute particulière. Le comportement physiologique et pharmacologique de la circulation cérébrale est à peu près unique et c'est bien rarement que les drogues agissent de manière analogue au niveau du cerveau et de la plupart des autres lits vasculaires.

La mesure du débit sanguin cérébral a, depuis longtemps, retenu l'attention des physiologistes qui ont successivement appliqué à cette détermination les possibilités techniques de leur époque. On peut schématiser l'évolution des idées en trois périodes :

a) A partir de 1783, et pendant la première moitié du XIX^{e} siècle, on adopte, presque unanimement ,la doctrine de Monro-Kellie qui, partant du fait que le cerveau, pratique-

ment incompressible, était situé dans une boîte osseuse inextensible déduisait que la quantité de sang qu'il contenait devait être « sensiblement identique à tout moment, dans la maladie ou la bonne santé, dans la vie ou après la mort ». Les objections se faisaient jour cependant ; on insistait sur le fait que le L.C.R. pouvait céder sa place à un volume sanguin supplémentaire, d'autant que la communication est aisée avec le secteur spinal ; on constatait également des modifications dans l'aspect du cortex plus ou moins congestif.

b) *Une deuxième période* à la fin du XIX[e] siècle voit la plupart des auteurs s'accorder sur le fait que le débit sanguin du cerveau varie ; on considère généralement que le facteur déterminant, voire exclusif, de ces variations dans la circulation cérébrale, est la pression artérielle systémique (Bayliss et Hill, 1895). Il n'y a donc pas de régulation autonome, et un peu paradoxalement la circulation de cet organe hautement différencié est purement tributaire de la circulation générale. Cependant, à cette époque même, Claude Bernard persiste à affirmer l'existence d'un contrôle intrinsèque de la circulation cérébrale, d'une vaso-motricité cérébrale.

c) En fait, cette dernière hypothèse va se vérifier dès le début du XX[e] siècle. Le développement de la chirurgie du cerveau, l'enregistrement couplé des variations de pression du L.C.R. et du sang du torcular (Nixon et Halliburton, 1914), les expériences de Weed (1929), la série d'expériences quantitatives ou semi-quantitatives menées de 1920 à 1930, aboutissent à cette notion que les vaisseaux cérébraux possèdent un haut degré d'adaptabilité, et que la pression artérielle systémique n'a pas l'importance prépondérante qu'on lui attribuait jusque-là dans le contrôle du flot sanguin cérébral. Mais si l'on reconnaissait les variations possibles de ce débit, et la réalité d'une régulation autonome, logique pour un organe qui doit être particulièrement préservé, le problème restait de savoir quels étaient les agents responsables de ces variations et les moyens par lesquels s'exerçait leur action.

Le contrôle nerveux de cette circulation cérébrale, le rôle des nerfs vaso-moteurs à ce niveau, a été un des points les plus discutés : dans ce domaine, notre maître, M. Riser, apportait une contribution originale, qui devait être large-

ment vérifiée par les travaux ultérieurs. Il soulignait combien était modérée la réactivité vaso-motrice des vaisseaux cérébraux.

Bien d'autres travaux, par des techniques de plus en plus précises (Bouckaert et Jourdan), ont apporté une sérieuse contribution à ces problèmes, mais c'est en 1948 que Kety et Schmidt donnent à ces études une nouvelle dimension : ils rendent possible, grâce à l'utilisation originale d'un gaz inerte, le protoxyde d'azote, la détermination quantitative valable, chez l'homme, du débit sanguin cérébral.

CHAPITRE II

LES METHODES DE MESURE DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL

Le problème anatomique et ses incidences.

La grande complexité de la circulation cérébrale du point de vue anatomique a constitué un obstacle majeur au développement des techniques de mesure de son débit sanguin. Ce problème anatomique a été exposé en détail par Batson [7] et Schmidt [143]. A la différence des organes qui possèdent un pédicule vasculaire, ou un hile qui voit le passage des gros vaisseaux, les troncs artériels et veineux du cerveau sont divisés et dispersés. Chacun des principaux troncs transporte par conséquent une fraction seulement du flot sanguin destiné à l'organe, et habituellement à destination d'une portion à peu près bien délimitée du cerveau. La mesure du flot sanguin par l'un des nombreux débit-mètres (flow meters) dont on peut disposer chez l'animal est limitée par le fait que ce flot est représentatif d'une portion seulement du parenchyme cérébral et qu'il comporte habituellement une fraction plus ou moins importante de sang extra-cérébral ; chez la plupart des animaux d'expérience, surtout chez le chien et le chat, des anastomoses entre la circulation extra et intra-cérébrale sont, en effet, nombreuses et difficilement accessibles, de sorte que même les techniques de tête isolée sont pratiquement irréalisables [7, 143, 144]. Chez le singe, la réalisation en est plus facile. Mais l'homme est privilégié à cet égard : la donnée favorable du problème est représentée par le fait que l'on accède facilement au golfe de la jugulaire, et que ce vaisseau draine du sang veineux cérébral, pratiquement non contaminé par du sang d'origine extra-cérébrale ; c'est ce qui a permis le développement d'une série de métho-

des dont le rôle est d'apprécier le débit sanguin cérébral chez l'homme.

Nous rappellerons brièvement ici les principales étapes dans l'approche de cette détermination. Les premières ne sont que des moyens plus ou moins indirects d'observer et d'apprécier l'importance et les variations de la circulation cérébrale, nous ne ferons que les citer : c'est avec les méthodes quantitatives, dilution de colorants et surtout utilisation des gaz inertes, que le problème qui nous occupe est entré dans une phase décisive.

CHAPITRE III

LES DIFFERENTES METHODES D'ETUDE DE LA CIRCULATION CEREBRALE

1) *L'observation directe des vaisseaux cérébraux :*

a) L'examen ophtalmoscopique des vaisseaux rétiniens, s'il est d'un intérêt bien connu en pratique clinique, ne peut avoir, dans le problème qui nous occupe, qu'une place très limitée : si la rétinographie permet d'objectiver une modification pharmacologique dans le diamètre des vaisseaux, il n'est nullement assuré que leur réactivité vaso-motrice soit toujours de même sens que celle des vaisseaux du parenchyme cérébral.

b) L'observation directe des vaisseaux cérébraux après trépanation est assurément plus intéressante : elle permet l'examen macroscopique ou microscopique, avec contrôle photographique, des modifications dans le diamètre des vaisseaux piaux ou cérébraux superficiels. A la suite des précurseurs (Donders, Leyden), Forbes et Wolff [45] apportèrent à la technique du hublot vissé des modifications qui augmentaient la rigueur de cette investigation sur le plan physiologique, et notre maître Riser, en 1935, pouvait observer directement les vaisseaux au travers de la dure-mère rendue translucide par un artifice technique [125]. A ces techniques, qui ont incontestablement constitué un progrès important dans nos connaissances sur la physiologie vasculaire cérébrale, deux objections peuvent être faites : on n'observe que des vaisseaux superficiels, et dans un territoire limité : d'autre part, modification du calibre ne signifie pas obligatoirement modification du débit.

2) *Les techniques thermo-électriques* ont été largement utilisées et, malgré leurs imperfections, ont apporté une somme de renseignements intéressants : différents types de Thermostromhurs [82, 144] ont été utilisés depuis REIN [123], mais les Thermocouples, insérés dans la lumière des vaisseau [64, 143] ont donné des résultats plus précis. Celui de GIBBS a pu être introduit dans la veine jugulaire de l'homme [53, 55] et dans certaines zones du parenchyme cérébral. Si ces méthodes sont relativement simples, et permettent de saisir des modifications rapides du débit, leur précision est limitée par de nombreuses incidences techniques ; elles ne donnent, par ailleurs, que des renseignements qualitatifs et parcellaires sur les modifications circulatoires dans le vaisseau exploré.

3) *Les diverses techniques de mesure directe du flot sanguin* ont permis des déterminations d'une précision acceptable. Le Bubble-flow-meter de SOSKIN [164], utilisé plus tard par DUMKE et SCHMIDT [30], a donné sans doute les premiers résultats quantitatifs concernant le flot sanguin cérébral chez le singe ; elles ne sont pas, bien entendu, applicables à l'homme et chez l'animal, le traumatisme chirurgical et l'anesthésie perturbent sans aucun doute le comportement physiologique de la circulation explorée.

4) *L'étude des différences artério-veineuses* représente une approche fondamentale dans l'étude du métabolisme cérébral. La technique de ponction de la veine jugulaire interne au niveau de son golfe chez l'homme, décrite par MYERSON [116], a donné aux cliniciens une possibilité d'investigation physiologique incomparable, largement utilisée par HIMWICH, KETY et SCHMIDT, etc... Pour tout métabolite, le dosage simultané de la concentration à l'entrée et à la sortie du cerveau permet une appréciation de la production ou de la consommation de ce métabolite. La notion du débit sanguin à cet instant est indispensable pour évaluer quantitativement ces mouvements : débit et différence artério-veineuse sont donc intimement liés. En ce qui concerne le cerveau, il y a dans l'étude de la différence artério-veineuse en oxygène un intérêt supplémentaire : Si l'on suppose constante la consommation globale en oxygène (produit du débit par $[A\text{-}V]O_2$), ce qui est sensiblement exact dans des conditions physiologiques, le débit est donc inversement proportionnel

à la différence artério-veineuse : une augmentation du débit s'accompagne d'un pincement de cette différence artério-veineuse et inversement. Des mesures successives de différences artério-veineuses peuvent donc permettre de suivre le sens d'une variation du débit, et de chiffrer même ces modifications si l'on connaît la valeur initiale. Nous reviendrons ultérieurement sur ces notions.

5) *Les méthodes plethysmographiques :* Ferris [39], en 1941, tente une mesure quantitative du flot sanguin cérébral par la méthode plethysmographique, qui peut, a priori, s'appliquer ici puisque l'étui ostéo-ligamentaire crânio-vertébral fait au névraxe et au L.C.R. une enveloppe pratiquement inextensible : si l'on bloque le retour veineux par compression des deux veines jugulaires internes, l'augmentation de pression du L.C.R. mesurée par ponction lombaire peut être considérée comme proportionnelle à l'entrée de sang artériel. En fait, de nombreux facteurs mettent en question la validité de cette méthode : il est par exemple évident qu'il existe d'autres voies de drainage en dehors du système jugulaire interne qui ne peuvent être bloquées par compression du cou. C'est pourquoi les valeurs du débit ainsi obtenues (250 à 400 ml/mn pour Ferris) étaient manifestement trop basses. D'autres considérations permettent aussi de conclure que cette méthode ne permettait pas d'évaluer l'action pharmacologique des drogues.

6) *Diagraphie transcrânienne :* On entend par diagraphie, terme générique proposé par Donzelot en 1949, « toute technique qui, faisant appel à des radiations suffisamment pénétrantes, permet l'obtention de graphiques qui, en dernière analyse, correspondent à des modifications volumétriques d'organes en profondeur ».

Toutes ces techniques, « diélectrographie » d'Alzler et Lhemann (1932), « rhéocardiographie » de Holzer, Clozer et Marko (1945), « duodiagraphie » de J.-B. Milovanovich (1946), aboutissent à l'inscription transcutanée de plethysmogrammes grâce à l'utilisation des variations d'impédance produites entre deux électrodes par les variations de volume d'organe à coefficient diélectrique différent de celui du milieu ambiant. En pratique, ce sont des différences de volume sanguin qui sont enregistrées.

Les premières applications de cette méthode ont été réalisées pour le cœur et les vaisseaux.

Donzelot et coll. en France, Aninger, Kaindl et Neumayr, Spunda en Allemagne, l'ont appliquée à l'étude de la circulation cérébrale.

Des courbes intéressantes ont été obtenues, dont l'interprétation est encore incomplète. On a pu toutefois mettre en évidence des variations pharmacodynamiques du débit cérébral sanguin, coïncidant avec les résultats obtenus par d'autres méthodes, avec l'Hydergine en particulier.

Mais, jusqu'à présent, aucune détermination quantitative du débit sanguin cérébral n'a pu être faite par ce procédé. Son étude mérite toutefois d'être poursuivie en raison de son inocuité absolue et de la facilité de sa mise en œuvre.

7) *Les techniques de dilution:* L'injection intra-artérielle, dans l'artère carotide, d'un traceur inerte, permet par l'étude simultanée de la courbe de dilution dans le sang veineux de sortie, d'étudier la circulation cérébrale et de calculer le débit selon le principe de Stewart-Hamilton [165, 166].

On peut injecter un colorant, tel que le bleu Evans, comme l'ont fait, en 1947, Gibbs, Maxwell et Gibbs [58]. (Il faut noter que cette tentative est postérieure à la méthode de Kety et Schmidt que nous décrivons plus loin, de manière détaillée.) Le colorant peut être injecté dans une seule carotide, ou mieux, dans les deux : en effet, dans la première modalité, le drainage du courant vers l'une ou l'autre veine jugulaire est inégal et varie d'un sujet à l'autre ; habituellement, la veine homolatérale a une concentration en colorant plus élevée que la veine opposée, mais on peut noter l'inverse. Dans ces conditions, il est difficile de savoir à quelle portion de cerveau est destiné le sang d'une seule carotide, et pour précision acceptable de la technique, il faut injecter le traceur dans les deux carotides, tandis qu'on étudie la dilution dans les deux veines jugulaires internes. On notera les difficultés fréquentes de la réalisation pratique, et il y a d'autres limitations à la précision de la méthode, notamment l'injection possible d'une certaine quantité de traceur dans la carotide externe quand on ponctionne par voie percutanée. En fait,

cette technique a été rarement utilisée pour des travaux d'expérimentation clinique ; elle a présenté cependant un intérêt certain, car elle permet de tenter la mesure directe du flot sanguin cérébral global et non ramenée à l'unité de poids comme les méthodes aux gaz inertes qui vont suivre. Cette valeur globale du débit et de la consommation d'oxygène serait spécialement intéressante dans l'étude des maladies diffuses du cerveau, telles que les atteintes dégénératives.

Le principe est le même dans la technique de Nylin [120] qui a utilisé comme traceur les hématies marquées au Thorium B ou au phosphore radio-actif [68]. Le prélèvement bijugulaire d'échantillons multiples, toutes les secondes, par un collecteur automatique, permet de dresser la courbe de dilution ; de déterminer le débit de chaque hémisphère, la vitesse circulatoire, et le volume sanguin intra-cérébral. Par cette méthode [68] le débit sanguin cérébral de l'adulte normal est de 915 ml par minute, soit 11,9 % du débit cardiaque ; le volume sanguin intra-cérébral est de 130 ml soit 2,7 % du volume sanguin total. Des résultats intéressants ont pu être obtenus dans l'exploration de sujets artérioscléreux cérébraux, atteints de paralysie générale ou d'encéphalopathie alcoolique, au cours de l'effort musculaire, etc...

8) *L'enregistrement externe de la radioactivité* semble représenter une solution séduisante pour la détermination du débit sanguin cérébral. Lewis et coll. [103, 104] ont utilisé le Kr 79, émetteur de gammas, et ont pu mesurer, par enregistrement externe continu, la quantité totale de ce gaz inerte contenue dans le cerveau : par prélèvement simultané d'échantillons sanguins, il est possible de calculer le débit cérébral et de suivre les modifications rapides qu'il peut présenter.

Développant les travaux de Sapirstein et Hanusek [151] sur la mesure du débit sanguin régional chez les animaux de laboratoire par le K 42, le Rb 86, et la 4 iodo 131 antipyrine, et sur l'application de ces isotopes à la mesure du débit sanguin chez l'homme, Steiner a tenté de séparer la radioactivité émise par le cerveau d'une part, les tissus extra-cérébraux d'autre part. L'enregistrement de la radioactivité s'effectue grâce à un compteur à scintillation qui englobe l'extrémité céphalique. Après injection intra-veineuse de 4-Iodo^{131} antipyrine, qui diffuse rapidement dans tous les

tissus, parenchyme cérébral compris, on peut enregistrer la radioactivité corespondant à la fraction « céphalique » totale du débit cardiaque. Dans un second temps, l'injection de $Rb^{86}Cl$, qui ne diffuse pas dans le parenchyme cérébral, permet de chiffrer la fraction céphalique non cérébrale. Par différence, on obtient le débit sanguin cérébral. Cette méthode exige évidemment un matériel complexe, et n'est pas à l'abri des critiques. Il est intéressant toutefois de noter que les valeurs obtenues, qui ont l'avantage d'être des valeurs directes et globales, concordent bien avec les chiffres déduits de la méthode de KETY et SCHMIDT : pour 16 sujets, ayant une moyenne d'âge de 35 ans, le débit sanguin cérébral est de 709 ml par minute. Pour un débit de 50-55 cc/100 g/mn (chiffres moyens donnés par les auteurs utilisant la technique au protoxyde et ses dérivés), le débit d'un cerveau de poids moyen peut être chiffré à 700-750 ml/mn.

9) *La méthode de* KETY *et* SCHMIDT *au protoxyde d'azote :* Nous l'abordons ici, en dehors de sa place chronologique, car elle reste l'acquisition essentielle de ces recherches dont nous avons rapidement retracé les étapes, et concerne directement la méthode que nous rapportons. Nous allons lui consacrer de ce fait un développement détaillé.

CHAPITRE IV

LA METHODE AUX GAZ INERTES

1) *Principe de la méthode :*

La méthode aux gaz inertes pour la mesure du débit sanguin d'un organe découle du principe de Fick, dont elle est une application. En effet, lorsque Fick décrivit sa méthode de mesure du débit cardiaque chez l'animal, il appliqua pour la première fois à un organe, le cœur, et à un métabolite particulier, le CO_2, un principe plus général qui peut s'énoncer de la manière suivante : le débit sanguin à travers un organe, pendant un temps donné, est égal au quotient de la quantité d'un métabolite prélevé par cet organe dans le sang, pendant ce même temps, par la différence entre les concentrations artérielles et veineuses en ce même métabolite, à l'entrée et à la sortie de l'organe considéré :

$$D = \frac{Q}{CA - CV} \quad (1)$$

où :

Q = quantité du métabolite prélevé par l'organe.

CA = concentration artérielle.

CV = concentration veineuse.

Kety et Schmidt [86, 78] (en 1945) ont appliqué ce principe à la mesure du débit sanguin cérébral. Mais les conditions expérimentales que nous allons voir les ont amenés à utiliser un gaz inerte, le protoxyde d'azote ; du gaz inerte, introduit par inhalation dans l'organisme, n'est pas métabo-

lisé, mais diffuse passivement dans les tissus. Au bout d'un temps, il se produit entre le mélange gazeux inhalé et les différentes parties de l'organe, un état d'équilibre. A ce moment, les pressions partielles dans le sang artériel, dans l'organe considéré, et dans le sang veineux, sont égales. Le recours à un gaz inerte est l'artifice ingénieux qui permet de tourner la difficulté qu'il y aurait, sans cela, à déterminer Q dans la relation (1).

Dans cette relation, en effet, il était facile de déterminer CA et CV par ponction à l'entrée (artère carotide) et ponction de la principale voie de drainage veineux (veine jugulaire interne).

Par contre, la quantité globale d'un métabolite quelconque retenu par le cerveau était impossible à mesurer directement. Mais en recourant à un gaz inerte, il devenait possible de déduire de la concentration veineuse à l'état d'équilibre final, la concentration en gaz inerte dans une masse donnée de parenchyme cérébral au contact de ce sang ; (cette concentration du parenchyme en gaz inerte dépend largement du coefficient de répartition de ce gaz entre sang et cerveau, qui est une constante expérimentalement déterminable). Dès lors, le numérateur de la relation devient :

$$Cc = K \times C_v^t \quad (2)$$

où :

$\overset{\circ}{C}c$ = concentration cérébrale en gaz inerte.

K = coefficient de répartition sang-cerveau.

C_v^t = concentration veineuse finale, exprimée pour 1 cm^3.

On comprend donc la notion essentielle de ce mode de détermination du débit cérébral, à savoir que ce débit est calculé pour un poids déterminé de substance cérébrale, et qu'il ne s'agit pas d'un débit global de l'organe. Tous les auteurs se sont accordés pour exprimer ce débit pour 100 g de substance cérébrale et par minute.

2) *La méthode originale de* KETY *et* SCHMIDT *:*

On peut la résumer brièvement de la manière suivante : le sujet inhale, pendant 10 minutes, un mélange gazeux contenant 15 % de N_2O et, pendant cette période, des échantillons sanguins sont prélevés dans une artère périphérique — (car la

concentration en gaz inerte se développe de manière identique dans tous les points de l'arbre artériel) — et dans le golfe de la veine jugulaire interne — qui constitue chez l'homme la principale voie de drainage du cerveau. Dans chaque échantillon, on détermine la concentration en N_2O par mesure volumétrique. On peut ainsi dresser les courbes représentant les variations des concentrations artérielles et veineuses en gaz inerte au cours de la saturation. La figure 1 (voir plus loin), montre l'allure habituelle d'une telle courbe. On constate que les concentrations artérielles croissent rapidement, atteignant vite — en 2 à 4 minutes — un niveau sinon étale en plateau, du moins, dès lors, très lentement ascendant. Par contre, les concentrations veineuses s'inscrivent régulièrement au-dessous des concentrations artérielles au même temps, et progressivement, la courbe veineuse tend à rejoindre la courbe artérielle. A ce moment, la concentration veineuse de sortie est égale à la concentration artérielle à l'entrée ; il y a équilibre entre le sang veineux, le parenchyme et l'apport artériel. On conçoit évidemment que la rapidité avec laquelle cet équilibre est atteint depend de l'importance du flot sanguin qui amène le gaz inerte.

De l'étude de la courbe découle la suite du calcul, c'est-à-dire la détermination de CA-CV dans l'équation (1) (voir plus haut).

Pendant la durée de l'examen, les concentrations artérielles et veineuses varient au fur et à mesure de la saturation. Leur différence varie donc à chaque instant : il est donc nécessaire de faire intervenir, dans le calcul, la somme des différences artério-veineuses instantanées, c'est-à-dire l'intégrale des courbes de concentration dans le temps.

La concentration artérielle devient :

$$CA = \int_0^t A\,dt$$

La concentration veineuse devient :

$$CV = \int_0^t V\,dt$$

La différence artério-veineuse devient donc :

$$CA - CV = \int_0^t (A-V)\, dt$$

Cette valeur est égale à la surface « S » comprise entre la courbe de saturation artérielle et la courbe de saturation veineuse.

Ainsi, la formule finale du débit peut-elle s'établir :

$$\text{D. en cc/mn/100 g} = \frac{K \times Cv^t \times 100}{\int_0^t (A-V)\, dt}$$

Or, K # 1 pour le N_2O
et la formule se simplifie :

$$D = \frac{C_v^t \times 100}{S}$$

Sur le plan pratique, rappelons que la technique originale de Kety et Schmidt est réalisée de la manière suivante : inhalation du mélange gazeux à 15 % de N_2O pendant 10 mn (temps jugé suffisant pour qu'il y ait saturation), prélèvement de 5 à 6 échantillons artériels et veineux (ces derniers obtenus par ponction percutanée dans le golfe de la jugulaire interne), méthode de Myerson [116] modifiée par Gibbs [57].

3) *Les variantes de la technique de* Kety *et* Schmidt :

a) *Le protoxyde d'azote* étant toujours utilisé comme gaz inerte, on a proposé différentes modalités techniques, destinées à simplifier les dosages ou à adapter la méthode à des buts particuliers. Kennedy [77], Garfunkel [50], ont réduit le volume des échantillons sanguins et utilisé la technique chez l'enfant. Scheinberg et Stead [138], en 1953, ont proposé le *prélèvement continu* dans la veine et dans l'artère, au lieu des prélèvements multiples de la technique

originale. Il est bien évident qu'il s'agit d'une simplification technique intéressante, mais la précision de cette variante est discutable, comme le soulignent la plupart des auteurs : Bernsmeier perfectionne sensiblement la méthode [12, 13, 14], lorsqu'il remplace le prélèvement continu manuel, toujours sujet à quelques imperfections, par un prélèvement continu automatique grâce à des « motorspritzen ». Il reprend le problème théorique et justifie ce mode de calcul du débit cérébral. Nous avons nous-même utilisé ce dispositif technique avec le Kr 85 comme gaz inerte à la place du N_2O, mais nous n'en donnerons, ici, ni le principe, ni les résultats, ceci devant faire l'objet d'une prochaine publication. Espagno (1952) [33] a utilisé également la méthode au protoxyde, mais avec deux variantes : d'une part, le prélèvement du sang jugulaire était effectué par cathétérisme veineux à partir du pli du coude, la sonde étant mise en place dans le golfe sous contrôle radioscopique ; d'autre part, il étudiait, à la suite de Eckenhoff et Bing, les courbes artérielles et veineuses pendant la période de désaturation, ce qui est a priori séduisant car s'approchant plus sûrement des conditions physiologiques.

b) *Le Crypton* 85 comme gaz inerte a été substitué au N_2O par Lassen et Munck en 1954 [98, 99]. C'est là une modification importante de la méthode de Kety et Schmidt, non pas dans le principe qui reste rigoureusement inchangé, mais dans la réalisation pratique : la radioactivité de ce gaz inerte permet une détection automatique et remarquablement précise de sa concentration dans les échantillons. La précision supplémentaire qui en découle pour les valeurs ainsi obtenues du débit cérébral a été reconnue par différents auteurs (Kety, Sokoloff [161]). Ces avantages nous ont paru assez importants pour que nous adoptions nous-même cette variante technique qui est à la base de notre travail. Nous lui consacrerons de ce fait l'exposé de technique détaillé qui va suivre.

CHAPITRE V

LES VALEURS NORMALES DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL

Jusqu'aux méthodes quantitatives gravitant autour de la technique de KETY et SCHMIDT, les valeurs accordées au débit cérébral de l'homme étaient très différentes selon méthodes et auteurs : à titre d'exemple, rappelons (cité par LAZORTHES) que SCHNEIDER l'estimait à 35 cc (1934), RISER à 100 cc (1936), GIBBS à 44 cc (1947), pour 100 g par minute.

Par contre, les méthodes aux gaz inertes, quelles que soient les expérimentations, donnent, dans l'ensemble, des résultats peu différents du chiffre initial de KETY et SCHMIDT qui est de 54 cc par 100 g et par minute ; le groupement de ces résultats est un argument sérieux en faveur de leur validité, mais il est plus important encore, point sur lequel nous reviendrons, que KETY et SCHMIDT aient trouvé une étroite concordance entre les résultats obtenus par cette méthode et par mesure directe du flot sanguin cérébral chez le singe, dans neuf cas [86, 88].

Avant de présenter un tableau récapitulatif des principaux résultats, il convient cependant de préciser certaines définitions de valeurs qui sont données soit parallèlement au débit, soit déduites de son chiffre, et dont l'intérêt est souvent plus grand que le chiffre brut du débit lui-même :

a) *La consommation d'oxygène* est le produit de la différence artério-veineuse en O_2 par le débit :

$$\text{Cons. } O_2 \text{ (1)} = (A - V)\ O_2 \times DSC$$

où :

(A - V) O_2 est exprimée en volumes pour cent ;

DSC est exprimé en cc/mn/100 g ;

Et Cons. O_2 est exprimée en cc d'O_2 par minute et pour 100 g de cerveau.

La valeur moyenne de la différence artério-veineuse cérébrale en O_2 est de 6 à 7 volumes pour cent.

La consommation d'O_2 est de 3,3 à 3,9 cc /100 g/minute.

b) *La résistance vasculaire cérébrale* peut être conçue comme la somme des facteurs qui s'opposent au passage du sang dans le cerveau, et qui sont antagonistes de la pression de perfusion.

C'est en fait une notion *abstraite*, qui n'est pas l'objet d'une mesure directe, mais qui se déduit de la relation :

$$R = \frac{P}{D}$$

où P est la pression moyenne de perfusion en mm de Mercure et D le débit.

Ce rapport est un mode d'expression intéressant parce qu'il permet dans ses variations de juger du mode d'action sur la circulation cérébrale de certains facteurs physiques, chimiques ou pharmacodynamiques.

On devrait théoriquement envisager la pression de perfusion du cerveau comme la différence entre la pression moyenne dans l'artère carotidienne et la pression veineuse jugulaire. Cette détermination a été faite par certains auteurs qui enregistrent ces chiffres à l'occasion de la mesure du débit.

(1) Ou $CMRO_2$ = cerebral metabolic rate of oxygen.

Toutefois, sur le plan pratique, cette pression de perfusion peut être calculée à partir de la T.A. mesurée au niveau du bras par la méthode habituelle. En effet, on peut négliger la pression moyenne jugulaire (dans l'ensemble inférieure à 8 mm Hg) et considérer la pression humérale comme représentative, chez le sujet couché, de la pression carotidienne. Dans ces conditions, la pression moyenne peut être ainsi déterminée :

$$P\ moy. = \left(\frac{P\ m\ x - P\ mn}{2}\right) + P\ mn.$$

Au total, la résistance vasculaire cérébrale se situe généralement, suivant les auteurs, entre 1,5 et 2,2 ;

Voici résumées les valeurs normales du débit sanguin cérébral, de la consommation d'oxygène et de la résistance vasculaire cérébrale d'après les résultats obtenus par différents auteurs ayant utilisé la méthode aux gaz inertes :

Tableau 1

(D'après Bernsmeier modifié)

	Kety et Schmidt		Scheinberg et Stead		Bernsmeier et Siemons		Lassen et Munck		J. Espagno	
		$\pm\sigma$		$\pm\sigma$		$\pm\sigma$		$\pm\sigma$		$\pm\sigma$
Débit en cc/mn/100 g ..	54	12	64,7	12,1	58,3	6,6	52	8,6	52	
Différence artérioveineuse en O_2	6,3	1,2	6,0	0,8	6,4	0,8	6,5	1	7	—
Consommation d'O_2	3,3	0,4	3,8	0,6	3,7	0,4	3,4	0,6	3,5	—
Résistance vasculaire cérébrale	1,6	0,4	1,3	0,2	1,5	0,3	—	—	2,2	—

Rappelons ici deux chiffres cités plus haut et concernant le débit sanguin cérébral total présumé globalement mesuré :

— NYLIN obtient 915 ml par minute ;

— STEINER obtient 709 (± 178) ml/minute.

Nous avons déjà souligné la bonne concordance entre ces deux groupes de méthodes.

Il est intéressant, pour terminer, de comparer débit et consommation d'oxygène du cerveau avec les mêmes valeurs pour d'autres viscères ou pour l'ensemble de l'organisme.

Voici un tableau récapitulatif (BARD, cité par LAZORTHES) :

Tableau 2 (modifié)

	Débit (en cm^3/mn/100 g	Consommation d'oxygène		Pour cent de la cons. totale de l'organisme
		cm^3/100 g	totale de l'organe (en cm^3/mn)	
1. Cerveau	53,6	3,3	46	18,4
2. Muscle cardiaque	84	9,66	29	11,6
3. Rein	420	6	18	7,2
4. Foie	57,7	1,96	51	20,4
5. Peau	12,6	0,33	12	4,8
6. Tissu résiduel ..	1,4	0,18	44	17,6
7. Muscle	2,7	0,16	50	20
8. Corps entier ..	8,6	0,40	250	100

CHAPITRE VI

Contribution Personnelle
LA MÉTHODE UTILISÉE

La Technique au Crypton 85

(Lassen et Munck 1954)

Dans le cadre de l'expérimentation clinique que nous menons, notre choix a porté, en raison de ses possibilités et de sa précision, sur la technique proposée en 1954 par Lassen et Munck, qui ont utilisé, comme gaz inerte, le Crypton 85, au lieu du protoxyde d'azote. Nous avons apporté peu de modifications à la technique originale ; nous en donnons ci-desous les principales modalités.

Notre expérience pratique, qui porte actuellement sur deux cents déterminations de débits sanguins cérébraux, nous permet, dans ce travail, de donner notre point de vue sur quelques aspects de physiopathologie cérébrale et quelques résultats de pharmacodynamie.

DESCRIPTION DE LA TECHNIQUE UTILISEE

1) Le système respiratoire :

Le sujet inhale, en circuit fermé, pendant 14 minutes, l'air contenu dans une cuve de 120 litres, auquel est mélangé le traceur radioactif, le Crypton 85.

Le Crypton 85 est un gaz radioactif, qui émet des radiations *Beta* de faible énergie (0,7 MEV).

La quantité introduite dans le système respiratoire est de 12 mc environ, des doses complémentaires étant ajoutées à mesure de l'utilisation, entre les examens, de manière à assurer une radioactivité comparable des échantillons artériels prélevés chez les sujets successivement étudiés. Il n'y a pas d'introduction de Cr 85 dans la cuve dans le courant de l'examen lui-même.

De la cuve part le système de raccords avec la pièce buccale ; un absorbeur de CO_2 est intercalé sur le circuit de retour. Le montage des tubulures est tel que la circulation et le brassage de l'air sont assurés à l'intérieur de la cuve. La concentration en O_2 de l'air inspiré est mesurée par un oxymètre et maintenue entre 20 et 23 volumes pour cent.

Pendant l'examen, un apport d'O_2 de 250 à 300 cc est contrôlé par un débit-mètre, selon la consommation du sujet, et de manière à maintenir sensiblement constante la concentration en O_2 de l'air inspiré.

Le sujet inhale l'air du système respiratoire par l'intermédiaire d'un embout buccal ou d'un masque, selon les cas.

2) Déroulement de l'examen :

Le sujet est couché sur la table d'examen. Après anesthésie locale, une aiguille de 12/10 mm est mise en place dans le golfe de la jugulaire, selon la technique habituelle et un trocard de 10/10 est introduit dans une artère fémorale. Des robinets à trois voies permettent le rinçage fréquent par une solution de sérum physiologique hépariné, et l'aspiration de 2 cc de sang environ, dans une seringue spéciale, avant chaque prélèvement d'échantillon. Toutes les seringues sont à l'avance paraffinées et héparinées et l'on prend soin qu'il ne reste pas de bulle d'air dans l'espace mort.

Le sujet est mis en communication avec le système respiratoire, et l'examen proprement dit commence : pendant 14 minutes, 8 *échantillons* en moyenne sont prélevés dans l'artère, et 10 dans la veine jugulaire, à des intervalles de temps variant selon les nécessités de construction de la courbe des concentrations, de 30 secondes à 3 minutes. Chaque prélèvement artériel est fait de manière synchrone avec un prélèvement veineux ; il y a 2 à 3 échantillons veineux supplémentaires par conséquent, plus particulièrement situés en fin de saturation, pour mieux assurer la précision de la courbe veineuse à ce moment. Chaque prélèvement dure 15 secondes et représente 4 à 5 cc de sang ; les seringues sont bouchées hermétiquement aussitôt après le prélèvement. Deux échantillons sont prélevés dans la veine et dans l'artère, à la 3^{e} et à la 8^{e} minute, pour la détermination de la concentration en O_2, en CO_2, du pH et de la pCO_2.

3) Comptage de la radioactivité des échantillons :

On utilise pour le comptage de la radioactivité des échantillons des capsules spéciales (Lassen et Munck) qui sont des anneaux métalliques de 3 mm de haut et 25 mm de diamètre intérieur [98]. Les parois supérieure et inférieure de ces échantillons sont constituées par une pellicule de Teflon de 100 μ. La capsule peut être remplie de sang par deux petites tubulures, diamétralement opposées. Le remplissage doit être fait minutieusement ; en évitant d'introduire la moindre bulle d'air ; ceci est aisé à voir par transillumination. (La fermeture des capsules contenant le sang est faite instan-

tanément par écrasement d'un tuyau de plomb placé aux deux extrémités des tubulures permettant le remplissage). Le volume total de sang par cuvette est sensiblement identique d'une capsule à l'autre ,mais ceci n'a pas d'importance en pratique, car le comptage de radioactivité s'effectue sur une très petite épaisseur de sang, en raison de la faible pénétration du rayonnement. Il est par contre utile de laisser sédimenter le sang, car la solubilité du Kr 85 est plus faible dans le plasma que dans les globules : nous laissons les capsules en place, sur le plateau de l'appareil de comptage, 2 ou 3 heures avant le début de l'enregistrement.

Le comptage est effectué grâce à un passeur automatique d'échantillons spécialement construit à cet effet. Les capsules sont disposées dans des alvéoles sur un plateau horizontal qui va les amener successivement sous deux paires de compteurs Geiger-Müller (type 18 506 RT). Ces compteurs ont une fenêtre mince de 25 mm de diamètre et sont disposés de manière à se trouver au contact des faces supérieure et inférieure de la capsule. Chaque paire est connectée avec une échelle et les impulsions sont totalisées séparément pour chaque échantillon. Durant un tour de plateau, chaque échantillon est compté pendant dix minutes, soit 5 minutes par chaque paire de compteurs. Pour augmenter la précision de la mesure, on procède habituellement à 3 tours de plateau, soit 30 minutes de comptage pour chaque capsule. Dans ces conditions, la radioactivité doit être maintenue dans la cuve à un niveau tel que les échantillons artériels les plus actifs donnent 8 à 10 000 impulsions en 30 minutes.

4) La construction de la courbe et le calcul du débit :

La radioactivité de chaque échantillon correspond à sa teneur en gaz inerte, la mesure de la radioactivité simple, précise et automatique remplace la mesure volumétrique du N_2O utilisée dans la technique classique. Il faut, à partir des valeurs obtenues, construire les courbes de saturation artérielle et veineuse : pour cela, on soustrait la valeur du mouvement propre (ou radioactivité cosmique), enregistré au cours de chaque expérimentation, du nombre d'impulsions obtenu pour chaque échantillon. Puis on calcule pour chacun sa valeur en pourcentage de la radioactivité maxima, celle-ci

étant celle des échantillons artériels prélevés à saturation c'est-à-dire, en pratique, à partir de la troisième ou quatrième minute. On porte donc en abcisses les temps de prélèvement, en ordonnées les pourcentages de la radioactivité maxima enregistrée.

La figure 1 montre une courbe obtenue chez un sujet normal par notre technique.

Figure 1

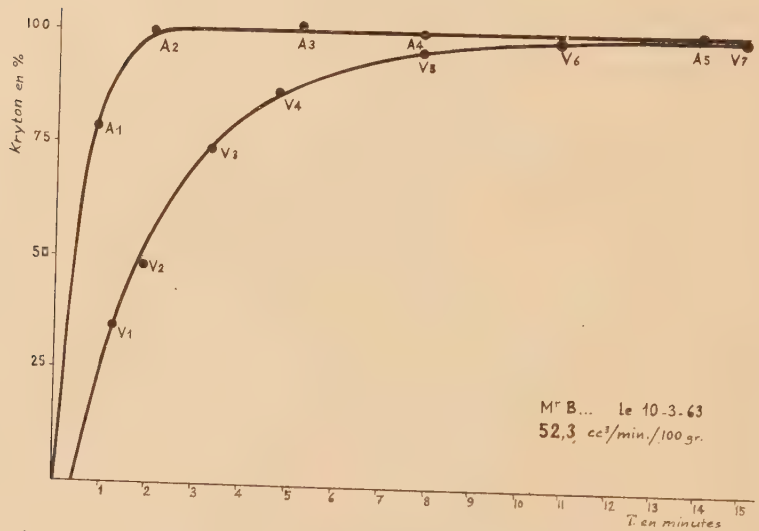

Fig. 1. — Détermination du débit sanguin cérébral par le Crypton 85. Courbe typique.

Calcul du débit :

La courbe une fois construite, on calcule la surface S, c'est-à-dire la somme des différences artério-veineuses instantanées.

Nous procédons en décomposant la surface totale en surfaces élémentaires corespondant à 1 minute, qui sont ensuite additionnées.

Mais, deux cas peuvent se présenter :

a) ou bien et c'est l'éventualité la plus fréquente, chez les sujets normaux, la courbe veineuse rejoint la courbe

artérielle pendant la durée de l'expérience, rarement avant 10 minutes, la plupart du temps entre 10 minutes et 14 minutes, ce qui justifie l'expérimentation prolongée à 14 minutes que nous avons adoptée. Dans ces cas, la surface est entièrement délimitée, et son calcul ne pose pas de problèmes ;

b) ou bien, et ceci nous est apparu très fréquemment au cours de débits pathologiquement bas, la saturation n'est pas obtenue à la 14e minute. La courbe veineuse tend à se rapprocher de la courbe artérielle qu'elle devrait rejoindre au bout d'un temps plus long ; le fait qu'elle affecte une allure semi-logarithmique, permet d'user dans le calcul de la surface, d'une méthode d'extrapolation proposée par Lassen et Munck, et que nous rapportons :

On calcule, comme nous venons de l'énoncer, la surface S jusqu'au temps t, puis de ce temps t à l'infini, on utilise alors la relation suivante :

$$S_t^{\infty} = D\,(A\text{-}V)^t \times t\ 1/2 \times \frac{1}{0{,}693}$$

dans laquelle :

D (A - V)^t est la différence artério-veineuse au temps t, où commence l'extrapolation,

t 1/2 représente la différence entre le temps t et le temps t', qui est celui où la D (A - V) est devenue la moitié de ce qu'elle était au temps t,

et $\frac{1}{0{,}693}$ le logarithme naturel de 2.

Nous reviendrons plus loin sur cet important problème de la non-saturation pendant la durée de l'expérimentation, qui pose, par ailleurs, la question de la contamination extra-cérébrale.

La surface étant obtenue, on dispose donc du dénominateur de l'équation de base de KETY et SCHMIDT, dont il reste à déterminer le numérateur (Cf. plus haut) :

$$K \times CV^t \times 100$$

Or, dans notre cas :

K = 1,06 (coefficient de partition du Crypton entre le sang et le tissu cérébral).

CV^t = 100 %.

et l'équation finale devient :

$$\text{Débit} = \frac{1{,}06 \times 100 \times 100}{S} = \frac{10\,600}{S}$$

NOS RESULTATS

1) Valeurs normales de notre expérimentation :

Pour établir la valeur moyenne normale, nous avons retenu les résultats obtenus chez 25 sujets normaux, dont l'âge moyen était de 42 ans ($\mp$ 12). La détermination du débit sanguin cérébral a été faite 3 heures en moyenne après un repas léger, sur le sujet au repos depuis 30 minutes au minimum, et dans des conditions de détente aussi complète que possible. Pour la série retenue, la ponction veineuse a toujours été faite dans la jugulaire interne droite, la ponction artérielle dans une des artères fémorales. Ce groupe témoin comporte 2 femmes et 23 hommes..

Le tableau 3 donne le détail des débits effectués chez des sujets normaux.

Tableau 3

DEBITS EFFECTUES CHEZ DES SUJETS NORMAUX

25 CAS

Nom Prénom	Age	Débit	Diff. (A-V) O_2	Cons. O_2	P.A.M. mm Hg	Résistance vas. céré.
A... R...	47	49,7	6,50	3,2	105	2,11
S... A...	34	50,2	6,27	3,1	85	1,69
P... L...	25	37,5	8,1	3,03	90	2,40
F... S...	25	59,4	7,4	4,3	115	1,93
F... R...	33	70	4,12	2,9	135	1,85
D... R...	35	38,1	5,61	2,1	115	3,02
Z... B...	30	52,7	5,62	2,9	80	1,51
C... J.-P...	55	52,2	7,54	3,9	110	2,10
B... V...	44	72	5,80	4,18	90	1,25
M... J.-L...	39	60,5	5,25	3,23	95	1,57
L... J.-M...	56	54,6	6,45	3,52	95	1,74
C... P...	29	56,9	6,36	2,4	100	1,75
S... M...	56	51,4	5,32	2,7	105	2,04
R... P...	49	48,7	6,72	3,2	120	2,46
P... J...	30	54,9	6,30	3,4	100	1,82
P... F...	33	33,8	8,73	2,95	120	3,55
B... M...	33	51,7	6,96	3,6	125	2,17
P... H...	50	41,2	5,03	2,07	125	3,03
S... J...	52	53,10	5,80	3,07	70	1,31
B... C...	43	56,60	5,58	3,30	100	1,77
B... S...	42	50,40	5,38	2,70	85	1,68
S... L...	50	47,30	7,68	3,63	110	2,32
I... M...	42	60	7,54	4,52	115	1,91
D... B...	76	70,6	7,85	5,62	140	1,98
de S... M...	50	60,5	6,77	4,09	100	1,65

Le tableau 4 résume ces valeurs moyennes normales.

Tableau 4

VALEURS MOYENNES NORMALES (25 SUJETS)

n = 25	Age	Débit sanguin cérébral (ml/100 g/mn)	Différence artério-veineuse en O_2 (volume %)	Consommation d'oxygène (cc/100 g/mn)	P.A. moyenne mm Hg	Résistance vasculaire cérébrale
Moyenne m	42,32	53,36	6,43	3,34	104,4	2,02
Ecart-type s	12,05	9,67	1,11	0,79	16,22	0,54
Erreur standard de la moyenne $s/\sqrt{n}$	2,41	1,93	0,22	0,16	3,24	0,108

Le débit sanguin cérébral a donc, pour 25 sujets normaux, une valeur moyenne de 53,3 ml pour 100 g/mn (∓ 12,05), les valeurs extrêmes étant de 31 et 72. La notion de variations importantes dans le débit, selon les sujets, est bien connue et se trouve vérifiée dans notre expérimentation.

La consommation cérébrale en oxygène (Cons. O_2) est de 3,34 cc/100 g/mn (∓ 0,79), les valeurs extrêmes étant de 2,1 et 5,6.

La résistance vasculaire cérébrale (R.C.V.) variant de 1,2 à 3,5, la valeur moyenne est de 2,02 ∓ 0,54.

2) Mesures successives du débit sanguin cérébral :

Il est important de savoir dans quelle mesure le débit sanguin cérébral varie chez le même sujet, lorsqu'on répète l'examen à quelque intervalle, afin de déterminer si cette valeur est ou non relativement constante dans des conditions analogues d'expérimentation.

a) *Déterminations rapprochées :*

Nous avons, à plusieurs reprises, pratiqué deux examens à 30 minutes d'intervalle: ci-dessous figurent 4 résultats :

Tableau 5

DETERMINATIONS SUCCESSIVES DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL A 30 MINUTES D'INTERVALLE

Sujet** et âge	Débit sanguin cérébral (cc/100 g/mn)		Différence A-V en O_2 volume %		Consommation d'oxygène (cc/100 g/mn)		Résistance vasculaire cérébrale	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Il... 59	33,5	33,5	9,27	8,93	3,1	3	3,5	3,2
Boi... 57	38,4	42,4	6,36	6,62	2,44	2,80	2,8	2,6
Gou... (1) 55 ..	25,42	25,45	6,94	5,85	1,75	1,48	4,3	4,3
Gou... (2) 55 ..	30,5	31,4	3,34	5,21	1,02	1,63	3,1	3,1

On constate que les variations dans les résultats sont faibles, et statistiquement non significatives. Ceci rejoint les constatations de LASSEN [96] qui a aussi expérimenté sur 10 sujets, à 30 minutes d'intervalle (moyenne pour les dix premiers débits : 48,4 cc/100 g/mn contre 48,5 pour les 10 suivants, tandis que la consommation d'O_2 est de 24 dans les deux séries) ; et celles de LINDEN [106] sur 12 sujets (moyenne pour les 12 premiers débits : 43,7 cc/100 g/mn contre 43,9 pour les 12 suivants, 30 minutes plus tard).

Il est donc intéressant de noter la constance du débit sanguin cérébral et la consommation d'oxygène dans ces limites de temps : ceci permet d'être assuré que les modifications de deux débits successifs après administration d'une drogue lui sont bien imputables, et ne sont pas le fait d'une variation physiologique probable.

b) *Déterminations à intervalle de plusieurs jours :*

Nous rapportons ci-dessous 4 de nos résultats concernant des débits cérébraux mesurés chez les mêmes sujets à plusieurs jours d'intervalle (8 à 17 jours). On constatera que les variations sont éventuellement importantes. Ces mêmes faits apparaissent aussi dans l'expérimentation de LASSEN et MUNCK, qui concluent en soulignant que des variations significatives du débit et de la consommation d'oxygène du cerveau peuvent intervenir d'un jour à l'autre chez les sujets normaux (si l'on s'en tient du moins aux valeurs déterminées unilatéralement). Les résultats rapportés par KETY et SCHMIDT [87] vont également dans le même sens : ces auteurs expliquent ces variations par les modifications éventuelles du taux d'hémoglobine ou de la pCO_2 artérielle.

Tableau 6

DEBITS CEREBRAUX MESURES
A PLUSIEURS JOURS D'INTERVALLE

Sujets et âge	Débit sanguin cérébral cc/100 g/mn		Différence A-V en oxygène volume %		Consommation cc/100 g/mn d'oxygène		Résistance vasculaire cérébrale		Intervalle séparant les mesures
	I	II	I	II	I	II	I	II	
Mi... Fr... 30 ans	46,5	46	4,86	5,5	2,26	2,53	2,1	2,1	10 jours
De Bo... 35 ans	38,9	40	4,9	6	1,94	2,4	2,2	2,3	12 jours
M. Gas... 51 ans	39,8	43,5	8,85	7,49	3,54	3,25	2,8	2,6	17 jours
J... F... 55 ans	25,42	30,5	6,94	3,34	1,75	1,02	3,9	3,1	8 jours

c) Il nous apparaît, au total, que la technique de détermination du débit cérébral au Kr 85 a plusieurs avantages. Dans la pratique, cette investigation est sans danger pour les malades et habituellement bien acceptée, mais il est assurément délicat de parvenir à éliminer les nombreuses causes d'erreurs possibles : il faut pour cela une expérience assez poussée de ce type d'investigation. Lorsqu'elle est acquise, cet examen peut véritablement entrer dans la routine d'un service de Clinique.

Le principal avantage retiré de l'utilisation du Kr 85 est le fait qu'une détermination automatique de radioactivité remplace la mesure volumétrique du N_2O. Chaque échantillon est, de plus, compté autant de fois qu'on le désire, 6 à 8 fois en pratique, ce qui diminue l'erreur inhérente à une détermination unique. En définitive, à côté de la simplification technique et du gain de temps, il semble assuré que l'utilisation du Kr 85 procure une meilleure précision.

CRITIQUES ET COMMENTAIRES CONCERNANT LA TECHNIQUE DE DETERMINATION DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL AUX GAZ INERTES

La méthode aux gaz inertes est basée sur un certain nombre de postulats, dont quelques-uns ne sont sans doute qu'approximativement remplis. C'est pourquoi il est si important d'insister en préambule sur le fait que la validité globale de la méthode a été clairement démontrée par plusieurs auteurs qui se sont minutieusement attachés à ce problème : il est aussi essentiel de rappeler que KETY et SCHMIDT ont constaté un accord étroit entre les résultats de la méthode aux gaz inertes et les mesures directes du flot sanguin chez 9 singes, qui avaient des valeurs de débit sanguin cérébral très différentes, allant de 17 à 76 cc pour 100 g et par minute [86, 88].

Ceci dit, il n'en reste pas moins intéressant de passer en revue quelques-uns des problèmes concernant la validité et la précision de la méthode. Leur connaissance permet de mieux situer les limites de la technique, ses points discutables, et les causes éventuelles d'erreur.

I. — Le gaz inerte :

Les problèmes de solubilité

Le rapport de solubilité du gaz inerte dans le cerveau et le sang total est un des éléments nécessaires pour le calcul du débit. Le protoxyde d'azote et le Crypton sont, tous deux, un peu plus solubles dans les hématies que dans le plasma. Il s'ensuit que la solubilité dans le sang total pourra varier en fonction de l'hématocrite. Sur le plan pratique, cependant, il n'y a pas lieu d'appliquer des corrections en fonction de l'hématocrite, car des mesures statistiques ont montré que l'erreur, portant aussi bien sur le débit que sur la différence artério-veineuse, était constante mais minime.

Par ailleurs, on peut se demander si ce coefficient de solubilité d'un gaz inerte ne peut pas varier d'un sujet à l'autre : il semble qu'il soit remarquablement constant, et, pour le protoxyde, on a pu mettre en évidence une solubilité identique pour le tissu cérébral sain, le tissu cérébral pathologique, et le tissu cérébral du chien. Nous n'entrerons pas dans le détail des procédés expérimentaux qui ont permis de déterminer les coefficients utilisés actuellement par tous les auteurs : pour le N_2O, il a été trouvé à 1,00 [83], et pour le Crypton 85 à 1,06 [98].

II. — La validité du sang veineux jugulaire

Il est nécessaire, pour la validité de la méthode, que le sang veineux utilisé soit représentatif de l'ensemble du parenchyme cérébral et qu'il ne soit pas contaminé par un apport veineux extra-cérébral. En pratique, nous utilisons le sang prélevé au niveau du golfe de la jugulaire. En réalité, cette technique, qui donne des résultats sans doute très approchants, n'est cependant pas exempte de critiques.

Il s'agit, en effet, d'un vaste problème, encore en discussion, et qui fera de notre part l'objet d'une mise au point ultérieure.

Dans le cadre de notre travail, l'expérimentation que nous rapporterons plus loin nous permet d'apporter un fait intéressant dans ce problème théorique.

La plupart des auteurs, en effet, ont considéré que, lorsque la courbe veineuse restait à la 14e minute trop éloignée de la courbe artérielle, il y avait contamination extra-cérébrale. Or, chez la plupart de nos vasculaires, un tel type de courbe se retrouve fréquemment, ce qui nous a souvent fait douter de la validité de ces mesures.

Or, l'expérimentation pharmacodynamique de l'Hydergine (voir IVe partie) nous permet de noter, chez un même sujet, dans les mêmes conditions, et l'aiguille restant strictement à la même place, une modification de la courbe, *moins d'une heure après*, telle que, non seulement le débit est augmenté, mais encore que cette courbe veineuse rejoint *alors* la courbe artérielle. Ceci semble confirmer l'existence de secteurs parenchymateux dont la vitesse de saturation est différente : Kety et coll. [80] ont, en effet, montré que la substance blanche cérébrale a un débit sanguin cinq fois moindre que le cortex ; il est permis de penser que, lors d'une atteinte pathologique, le ralentissement de la perfusion sera plus marqué dans ces secteurs déjà moins irrigués.

Ainsi, la fréquence avec laquelle nous avons trouvé ce type de modifications d'une courbe nous permet de dire que l'état d'équilibre entre sang et cerveau n'est souvent pas atteint aussi rapidement que le pensent la plupart des auteurs, et que, par ailleurs, le problème de la contamination extra-cérébrale doit être réenvisagé, compte tenu de ces données.

La figure 2, représentant deux courbes de débit, avant et après Hydergine, chez le même malade, est une illustration des faits que nous venons de relater.

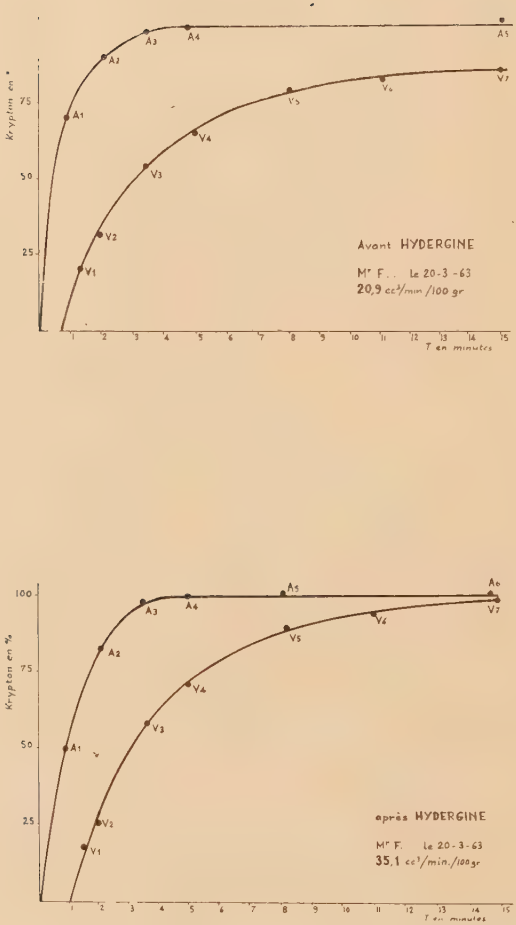

Fig. 2. — Modification de la courbe veineuse par une action pharmacodynamique.

III. — Différences d'un côté a l'autre

La question se pose de savoir — en supposant que le sang jugulaire ne contienne que du sang cérébral — si le sang veineux, prélevé d'un seul côté, est représentatif du sang veineux cérébral mêlé. Et cette question se pose aussi bien chez le sujet normal que chez le sujet pathologique.

Des études bilatérales ont été rapportées [33, 88, 157], qui font état de la fréquence des différences de côté à côté.

Dans de nombreux cas, ces différences sont petites, et peuvent être considérées comme entrant dans la limite des erreurs expérimentales. C'est ce qu'ont montré Kety et Schmidt, qui concluent « que le sang d'une des jugulaires internes est, dans la grande majorité des cas, sensiblement représentatif du sang veineux cérébral mêlé ».

Cependant, la plus grande précision des mesures effectuées au Crypton 85 a permis à Lassen et Munck, constatant ces différences, d'affirmer « que les valeurs bilatérales reflètent le débit cérébral et la consommation d'oxygène du cerveau tout entier, de façon plus valable que les valeurs unilatérales ».

Pour expliquer ces différences (et après avoir pu éliminer une cause de variabilité imputable à la position des aiguilles ou à une contamination différente d'un côté à l'autre), il faut admettre qu'il peut exister des différences authentiques entre les deux sangs veineux symétriques. C'est dire que, toutes les fois qu'on pourrait le faire, une détermination bilatérale augmenterait la précision des calculs et réduirait l'importance de la déviation standard.

En réalité, c'est peu souvent que l'on a trouvé des différences systématiques — en dehors de certains cas d'anévrysmes artério-veineux intra-crâniens [139], ou immédiatement

après l'oblitération d'une carotide chez des sujets âgés [157]. Nous-même, sur 4 cas de mesures bilatérales, avons obtenu des chiffres absolument superposables ; il nous paraît intéressant de signaler que, dans une thrombose récente de la carotide droite, avec des signes déficitaires gauches marqués, le débit du côté droit était à 22,1 cc/100 g/mn, et le débit gauche à 21,5 cc/100 g/mn.

Quant aux travaux très récents de Lassen, Lane et Feinberg (non encore publiés), d'après lesquels le débit et la consommation d'oxygène *du côté gauche* rendraient davantage compte du degré de détérioration mentale par rapport au côté droit, ils ne sont pas suffisamment étayés pour qu'on puisse, actuellement, en tirer une conclusion valable.

DEUXIEME PARTIE

La Régulation de la Circulation Cérébrale

Problème depuis longtemps fondamental, pour les physiologistes et les cliniciens, la régulation de la circulation cérébrale a fait l'objet de nombreux travaux, souvent d'ailleurs contradictoires. Un fait cependant, apparut très vite : c'est l'originalité de cette régulation circulatoire dont les modifications ne ressemblent ni en qualité, ni en intensité, à celles intéressant la majeure partie des autres organes.

De plus, il était d'autant plus difficile de juger de façon exacte ces mécanismes que, jusqu'à ces vingt dernières années, il n'existait aucune mesure quantitative permettant de chiffrer le débit cérébral. Succédant aux approximations des physiologistes, la méthode de KETY et SCHMIDT a apporté cette notion fondamentale de constance du débit cérébral dans les conditions physiologiques, notion à la lumière de laquelle il faut actuellement interpréter toutes les données expérimentales connues.

Le débit sanguin cérébral apparaît finalement comme la résultante de deux forces hémodynamiques opposées :

A) Le gradient de pression ou pression de perfusion.

B) La résistance totale au flot sanguin dans les vaisseaux cérébraux ; ce qui s'énonce plus simplement par la relation déjà citée au chapitre I :

$$\text{Débit} = \frac{\text{Pression moyenne}}{\text{Résistance vasculaire}}$$

Il est clair que ces deux forces sont soumises, à leur tour, à de nombreux facteurs qui altèrent ou règlent les mécanismes régulateurs, de façon à aboutir à un ajustement de la circulation cérébrale aux exigences de l'organisme entier. C'est par l'action sur l'un ou plusieurs de ces facteurs que s'accompliront les modifications physiologiques ou pharmacodynamiques. Nous envisagerons maintenant l'étude de ces deux forces.

CHAPITRE PREMIER

Le gradient de pression ou pression de perfusion

La pression de perfusion représente la différence entre pression artérielle moyenne et pression veineuse ; elle traduit la force de propulsion du sang dans les vaisseaux cérébraux.

— *Dans l'ensemble, la pression veineuse* (5 mm de Hg au niveau de la jugulaire, en position couchée) peut être considérée comme négligeable. Elle ne prend une valeur importante, jouant alors un rôle significatif, que lors de circonstances anti-physiologiques (accélération brutale) ou pathologiques (insuffisance ventriculaire droite). Toutefois Moyer [111] n'a pas noté de modifications de débit en augmentant par un tourniquet cervical la pression veineuse de 67 à 235 mm d'eau (en réalité, ce fait n'est pas probant, en raison de l'existence d'anastomoses spinales). De toute façon, en l'absence de travaux importants sur cette question, d'intérêt tout relatif, on ne saurait actuellement conclure.

— *La pression artérielle moyenne* ou pression de perfusion du cerveau est évidemment et en premier lieu soumise à la tension artérielle systémique et, pendant longtemps, elle était considérée comme dépendant passivement de la circulation générale, sans pouvoir être soumise à d'autres influences. La stabilité du débit sanguin cérébral n'était que le reflet de la constance relative de la tension artérielle maintenue par l'ensemble des réflexes homéostasiques. Cette passivité affirmée par de nombreux auteurs (Roy et Sherrington, en 1898 ; Schmidt, en 1936 ; Boukaert et Jourdan, en 1939) se vérifie en partie lors de poussées hypertensives brutales telles qu'on peut les noter en Neuro-Chirurgie ou en expérimentation animale et qui entraînent

une dilatation des vaisseaux cérébraux, ou mieux, une « vasodistension » (Lazorthes). Mais ce phénomène de soumission à la circulation générale est loin de rendre compte de tous les faits et récemment, il a été démontré que la régulation intrinsèque de la résistance vasculaire cérébrale tendait à maintenir le débit cérébral à des valeurs normales, malgré les modifications de la pression sanguine, ou tendait à l'altérer de façon indépendante, alors que la pression sanguine restait stable. Ceci confirme les observations directes de Fog sur les vaisseaux piaux de l'animal montrant des modifications du calibre vasculaire inverses des modifications de la tension artérielle.

— *Dans l'hypertension artérielle*, le débit cérébral n'est pas augmenté [82, 92, 147, 163] et ceci grâce à une augmentation concomitante de la résistance vasculaire cérébrale.

— *De même, dans l'hypotension artérielle*, se produit une diminution de la résistance vasculaire cérébrale [84, 93, 154]. Ainsi, le débit cérébral ne suit-il pas — et de loin — les chutes du débit systémique. Pour Kety, à une chute de pression maxima de 1/3, correspond une diminution parallèle du débit de 1/9 à peine. Encore faut-il noter, pour ces variations du débit en fonction de la tension, l'existence de phénomènes de compensation qui font intervenir une notion de seuil. Dans l'ensemble, jusqu'à une T.A. moyenne de 70 mm de Hg, la chute du débit est relativement peu importante, sinon nulle. A partir de ce chiffre, se produit un véritable effondrement qui porte à la fois, d'ailleurs, sur le débit et la consommation d'oxygène. Ceci concorde avec les observations cliniques qui font qu'au-dessous de ce chiffre apparaissent les symptômes de l'ischémie et de l'anoxie cérébrale.

CHAPITRE II

La résistance vasculaire cérébrale

Ses modifications sont un facteur essentiel d'ajustement et de régulation circulatoire. Cette résistance représente au total la somme d'une série de facteurs qui tendent à faire obstacle au flot sanguin dans son passage dans les vaisseaux cérébraux et que nous allons analyser successivement. Ils comprennent :

— la viscosité sanguine ;

— la pression intra-crânienne ;

— la taille et le tonus des vaisseaux cérébraux, ces deux éléments étant eux-mêmes soumis :

a) à un contrôle neurogène,

b) à un contrôle humoral.

LA VISCOSITE SANGUINE

Elle est fonction de la concentration en hématies (les autres éléments étant négligeables) et de la concentration en protéines du plasma. Elle augmente donc avec toute augmentation de l'hématocrite [170] au-dessus des taux normaux. Ainsi s'expliquent vraisemblablement les diminutions de débit observées dans les polycythémies [79] et les augmentations dans les anémies sévères [70, 133]. Ceci pouvait prêter à discussion car l'on pouvait considérer ces modifications comme inhérentes à une modification du coefficient de partition du gaz inerte sur un sang plus ou moins riche en hématies [83, 88] ou à l'abaissement de la tension en oxygène qui à lui seul, pouvait diminuer la résistance vasculaire. Or, l'inhalation d'oxygène à fortes doses ne modifie en rien les débits chez les anémiques, ce qui signe le rôle de la viscosité en tant que phénomène purement physique.

LA PRESSION INTRA-CRANIENNE

Elle représente une force qui « pèse » sur les parois minces des vaisseaux cérébraux et joue, par là, un rôle important dans la résistance vasculaire. De nombreux auteurs (François Franck, Cushing, Forbes et Wolff) se sont attachés à juger des effets d'une hypertension intra-crânienne sur la circulation : une compression rapide montre, au hublot, un aplatissement artériel d'abord et un arrêt circulatoire total lorsque la pression intra-crânienne dépasse largement la pression artérielle.

Dans le cas d'une compression plus lente, et c'est ce que l'on observe le plus souvent en clinique, des ajustements se produisent avec, en particulier, une élévation de la pression artérielle lorsque l'hypertension intra-crânienne la rejoint pour la dépasser. En réalité, d'après Kety et coll. [90], ceci ne se produit que jusqu'à un seuil critique de pression intra-crânienne de 450 mm d'eau à partir duquel, la pression artérielle ne se réajustant plus, le débit diminue, cependant que surviennent les troubles cliniques de la conscience.

D'un autre côté, Schenkin [159] a constaté que la réduction brutale d'une hypertension crânienne (soit par drainage ventriculaire, soit par emploi de solutions hypertoniques) ne restaurait pas le débit cérébral et la résistance vasculaire à leur taux normal ; ce qui tend à prouver, dans les incidences sur le débit de l'hypertension crânienne, l'existence de phénomènes plus complexes qu'un simple facteur mécanique.

Ce rôle de la pression crânienne n'apparaît pas facile à analyser non plus que déterminant. Ainsi, comme l'a encore démontré Schenkin [156], il existe souvent, dans l'hypotension intra-crânienne post-opératoire, une résistance élevée et un débit bas. Ceci montre simplement la prédominance dans ce cas des autres facteurs de régulation. Cependant, son rôle physiologique n'est pas à dédaigner : des observations chez des sujets normaux ont montré que des réductions de la pression intra-crânienne (passage à la position debout, influence d'une accélération par exemple) tendaient à maintenir la constance du débit par abaissement de la résistance cérébro-vasculaire.

représentent une donnée majeure puisqu'ils conditionnent la résistance par «friction» que rencontre l'ondée sanguine dans la traversée des vaisseaux longs et étroits. A l'opposé des facteurs que nous venons d'envisager, et qui n'interviennent de façon nette que dans leurs écarts extrêmes, les vaisseaux semblent s'adapter en permanence à toutes les modifications pour assurer la constance du débit sanguin cérébral. Dans les limites imposées par leur configuration, et par certaines modifications pathologiques intrinsèques, comme par exemple l'artério-sclérose [35, 71, 135], les vaisseaux voient leur diamètre sujet à de nombreuses variations, et ceci est dument constaté, aussi bien par les physiologistes que par les neuro-chirurgiens. C'est par là même que s'effectue la majeure partie de la régulation normale de la circulation cérébrale. De même, c'est par une action sur ce diamètre ou sur le tonus que la plupart des processus pathologiques ou des drogues influencent cette circulation. Les effets pharmacodynamiques peuvent être obtenus soit par action directe sur le vaisseau lui-même, soit par action sur les régulateurs normaux du tonus cérébro-vasculaire. Ce sont ces mécanismes que nous allons maintenant envisager :

a). Mécanisme de régulation neurogène :

Ce sujet qui a suscité des controverses passionnées, entre physiologistes ou neurologues depuis plus d'un siècle, est resté longtemps mal précisé tant étaient nombreuses les contradictions. Actuellement, de l'immense somme de travaux qui y ont été consacrés, peut se dégager une idée d'ensemble dont nous rappellerons les traits essentiels :

1) *Les nerfs vaso-constricteurs : le sympathique :*

Sur le plan anatomique :

Aucun doute n'est permis en ce qui concerne l'innervatoin sympathique des vaisseaux cérébraux. A partir des ganglions stellaire et cervical supérieur, les fibres post-ganglionnaires forment un riche plexus autour de la carotide

et de la vertébrale que l'on retrouve au niveau du cercle de Willis et que l'on peut suivre le long des vaisseaux piaux dans la substance cérébrale.

Sur le plan fonctionnel :

Pour les uns (Roy et Sherrington, Baylis et Hill, M. Riser), l'action du sympathique n'est pas démontrée et ceci sur un nombre considérable d'expérimentations animales cherchant à constater les modifications de calibre vasculaire, soit après excitation, soit après l'ablation de la chaîne ganglionaire cervicale.

S'adressant à des comparaisons de débit par la méthode au protoxyde, Dumke et Schmidt [30] n'ont pas observé d'effets appréciables chez le singe durant la stimulation du sympathique cervical. De même chez l'homme, Scheinberg (1950), J. Espagno (1952) arrivent aux mêmes conclusions. Nous-même, sur un cas qu'il nous a été donné de vérifier, avant et après ablation du sympathique carotidien bilatéral, n'avons noté qu'une discrète augmentation du débit, non significative.

Mais, à l'opposé de ces résultats, d'autres auteurs ont tenté de montrer une action du sympathique particulièrement active. Brachet (1830) observait après arrachement du ganglion supérieur, une congestion vasculaire corticale. Cl. Bernard (1853) obtenait, dans des conditions analogues, une élévation thermique concluante. La majeure partie des travaux affirmant le rôle du sympathique revient cependant à Forbes et coll. [46, 48] qui ont noté, chez le chat, le chien et le singe, une constriction des artères piales de l'aire pariétale homolatérale, pendant la stimulation du sympathique cervical. Schmidt, par la méthode des thermo-couples, a constaté, dans les mêmes conditions, chez le chat et le lapin, une réduction du flot sanguin au niveau du cortex pariétal et de l'hypothalamus [142, 144]. C'est dans le même sens que concluent Ludwigs et Schneider [108], qui notent une réduction du flot sanguin dans la substance blanche chez le chien par stimulation du sympathique, alors que cet effet est supprimé ou prévenu par des agents bloquant le sympathique. Enfin, il faut ajouter, à ces références expérimentales, les conclusions de Boukaert et Jourdan qui réalisèrent, en

1935, une circulation intra-crânienne isolée et perfusée chez le chien. Leur protocole permettait d'exclure des phénomènes passifs d'ordre vasculaire ou nerveux, qui étaient susceptibles d'entacher d'erreurs les résultats antérieurs. Pour eux, l'excitation du sympathique cervical augmente la pression de perfusion, diminue le volume cérébral, ainsi que le débit veineux. L'intensité de ces réactions leur apparaît non seulement constante, mais encore d'intensité aussi grande que dans les autres territoires de l'économie. On peut toutefois se demander, devant de tels travaux, dans quelle mesure une expérimentation aussi éloignée des conditions physiologiques peut donner des résultats applicables à l'animal « *in toto* », et si des méthodes plus approximatives, mais moins traumatisantes, ne représentent pas une meilleure approche du fait réel.

Entre ces deux opinions divergentes sur le rôle du sympathique, une conciliation semble pouvoir être apportée par les travaux récents de Linden [106]. Cet auteur a pratiqué, par la méthode au protoxyde, et avec des prélèvements continus — suivant la méthode de Scheinberg — des débits comparatifs après blocage ganglionnaire du sympathique cervical, par la Novocaïne. Sur 28 malades présentant des troubles vasculaires cérébraux récents, deux groupes ont été isolés par leurs réponses : un premier groupe où la résistance cérébro-vasculaire est supérieure à 3,5, et chez lequel on note une augmentation notable du débit et de la consommation d'oxygène. Un deuxième groupe où la résistance est inférieure à 3,5 et où il n'y a pas de modifications. L'intérêt de ce travail nous semble résider dans le fait qu'il apporte la preuve de réactions très différentes, suivant qu'on étudie des cas normaux ou des cas pathologiques et que la réponse du vaisseau cérébral peut différer, fondamentalement, de l'animal d'expérience au malade d'hôpital.

De tous ces apports sur le sympathique cérébral, il semble qu'on puisse finalement conclure à un rôle *certain* du sympathique sur le tonus des vaisseaux, mais *réduit* au 1/8^{e} ou au 1/10^{e} de sa valeur, par rapport aux autres territoires vasculaires.

2) *Les nerfs vaso-dilatateurs :*

Sur le plan anatomique :

Leur existence est beaucoup plus contestée : ils emprunteraient d'une part la voie du pneumo-gastrique, mais également il existerait un contingent para-sympathique qui emprunterait la voie du nerf facial. CHOROSPKI et PENFIELD [21] décrivent, en effet, cette voie para-sympathique qui par l'intermédiaire du facial et du grand nerf pétreux superficiel, aboutirait au plexus carotidien interne. Ce système régulateur est d'autant plus contestable, au moins chez l'homme, que le grand nerf pétreux ne se rend pas au plexus carotidien (LAZORTHES).

Sur le plan fonctionnel :

a) En ce qui concerne le pneumo-gastrique, la vaso-dilatation induite par son excitation, déjà signalée à la fin du siècle dernier, se voyait confirmée par les expériences de FORBES (1928) qui notait, par la méthode du hublot, une dilatation des artères piales très notable et s'associant à une vaso-dilatation artérielle générale.

Par la suite cependant, ces mêmes auteurs, sur ce même sujet, apportaient des conclusions plus réservées que confirmait, en 1936, M. RISER, qui ne notait que des réponses très inconstantes et d'intensité modérée.

b) En ce qui concerne le facial, quelques expérimentations animales doivent, sur ce point, être citées ; elles sont d'ailleurs la base des travaux anatomiques qui, nous l'avons vu, prétendent voir dans le nerf facial un contingent para-sympathique. Il s'agit des travaux de COBB et FINESINGER [23] qui notent une dilatation piale modérée mais nette, après excitation du bout périphérique du facial.

Dans l'ensemble, ce système nerveux dilatateur, en supposant réelle son existence, est d'une efficacité tellement modérée qu'elle peut être tenue pour négligeable.

3) *Les autres mécanismes de régulation nerveuse :*

Ils concernent le rôle des nerfs baro-sensibles. Une mise au point sur ce sujet exige la compilation de travaux multiples, de conclusions souvent opposées, et concerne par ailleurs un travail physiologique d'une telle portée qu'il ne saurait être valablement résumé ou esquissé. Aussi bien, ne l'entreprendrons-nous pas dans le cadre de ce travail.

L'unanimité n'est pas faite sur l'indépendance ou non de la circulation cérébrale et des nerfs dépresseurs... Le problème se pose encore de savoir s'il existe des zones sensibles supra-sinusales et même au niveau du cerveau une baro-sensibilité inversée. On trouvera une mise au point sur ce sujet dans le livre de notre maître G. Lazorthes [101] (p. 213).

b) Mécanisme de la régulation humorale :

Il est incontestablement plus important que le contrôle neurogène. Les différences du calibre vasculaire, et partant, les modifications du débit qui en résultent, sont nettes sous l'action de la variation de la pression partielle dans le sang du CO_2 et de l'oxygène.

Il y a plus d'un siècle, Donders (1850), Ackermann (1858) notaient, après trépanation, que l'asphyxie provoque, au niveau des artères piales, une importante vaso-dilatation. Des expériences, par la suite plus nombreuses et plus précises, confirmaient ce fait, actuellement unanimement reconnu, que l'augmentation du CO_2 sanguin entraîne une augmentation du débit cérébral alors que les modifications de l'oxygène agissent en sens inverse, mais de façon plus modérée.

1) *Modifications induites par le gaz carbonique :*

Les expérimentations sont nombreuses aussi bien chez l'animal que chez l'homme et toutes concordantes.

A) *Preuves expérimentales de l'action du* CO_2 *:*

Avant même les études quantitatives sur le débit, les travaux de Gibbs et Lennox avaient attiré l'attention sur l'importance du CO_2 dans la fonction cérébrale : en effet, par l'étude des différences artério-veineuses, ils avaient montré que le CO_2 est le seul déchet important produit par le cerveau.

C'est certainement cette notion, jointe à ce que l'on savait de l'influence de l'asphyxie sur le cerveau, qui a conduit de nombreux auteurs à vérifier de façon précise ses effets sur la circulation cérébrale.

Ainsi, chez l'homme, il est prouvé que toute augmentation ou toute diminution du CO_2 sanguin entraîne parallèlement une variation de même sens et d'intensité non douteuse du débit cérébral.

Par des mesures successives, selon la méthode au protoxyde d'azote, il a été démontré que l'introduction de 5 % de CO_2 dans l'air inhalé augmentait la perfusion cérébrale d'environ 40 % ; à la dose de 7 à 10 % l'augmentation était de 100 %. De même, une baisse des pressions alvéolaires et artérielles du CO_2, obtenue par exemple par une hyperventilation, entraîne une réduction du débit d'environ 60 % (Kety et Schmidt). Ces faits incontestables confirment l'impression que donnait déjà la vaso-dilatation observée par les méthodes du hublot et par les vérifications aux thermocouples, sous l'influence d'une faible quantité de CO_2 (Schmidt. 1928). Aucune expérience n'est venue, jusqu'à maintenant, infirmer ces faits, unanimement admis.

Mais il faut également remarquer que, à ces modifications franches du débit sanguin, ne correspond pas une variation parallèle de la consommation d'oxygène. En effet, *du moins chez le sujet normal*, lorsque le débit s'élève, la différence artério-veineuse en oxygène diminue, et inversement, de sorte que dans tous les cas, la consommation d'oxygène reste relativement constante (Canon, Fazekas, Gibbs, Haffkenschiel, Kety et Schmidt, Gottstein).

B) *Mécanisme d'action :*

Longtemps discuté, il posait le problème de savoir s'il s'agissait d'un effet direct sur la vascularisation cérébrale ou d'une réaction locale à des modifications circulatoires générales : on sait, en effet, que l'hypercapnie entraîne, sur le plan général, une augmentation de la pression artérielle et veineuse, et une vaso-constriction périphérique. C'est le mérite de Boukaert et Jourdan d'avoir fait la lumière sur ce point jusqu'alors controversé : leur circulation sur tête isolée

éliminant les modifications vasculaires générales (ainsi que les phénomènes purement mécaniques et les modifications humorales concomitantes, telle que l'action du pH ou la concentration en bicarbonates), il devenait facile, dans ces conditions, de prouver que la diminution de pression de perfusion, l'augmentation du volume cérébral et celle du débit veineux, étaient la conséquence *directe* de l'hypercapnie sur les vaisseaux cérébraux.

De plus, ce mécanisme semble ne pas être progressif : en effet, pour Patterson et coll. [121] l'augmentation du débit est un phénomène seuil qui survient seulement lorsque la concentration du CO_2 inspiré excède 2,5 %, ce qui correspond à une augmentation de la pCO_2 artérielle d'environ 4,5 mm de mercure. Dans certains cas, même des seuils plus bas seraient suffisants à déterminer une modification : c'est ainsi que chez les chiens anesthésiés, Noël et Schneider estiment qu'une modification de la pCO_2 artérielle de 2 mm entraîne des variations de débit de 8 à 10 %. Cependant, il s'agit ici non pas de mesures directes, mais de modes de calculs du débit induites de la différence artério-veineuse en oxygène, donc de validité peut-être discutable.

Le mécanisme intime de l'action directe du CO_2 sur les vaisseaux cérébraux n'est cependant pas parfaitement précisé : les conclusions selon lesquelles il agirait sur les petites cellules musculaires des parois des vaisseaux peuvent être tirées du fait qu'il peut relâcher des parois isolées de l'artère carotide [24]. Il semble qu'au niveau des artères cérébrales — qui ne sont pas contrôlées par le centre constricteur et les zones chémo-sensibles — le CO_2 n'exerce que son action vaso-relaxante, alors que dans le reste de l'économie son action vaso-constrictrice — et qui s'accompagne d'hypertension artérielle — est prédominante.

Enfin, il est possible de défendre qu'une théorie de la régulation homéostasique rende compte de son action. Nous savons que le CO_2 est l'agent vaso-dilatateur le plus actif de tous les produits étudiés ; il est également le principal produit du métabolisme cérébral. On peut donc admettre qu'une augmentation de fonction dans un centre nerveux entraîne une augmentation du métabolisme oxydatif, et de là une augmentation de production de CO_2 : d'où vaso-dilatation et perfu-

sions augmentées dans cette zone, ce qui tend à maintenir constant le milieu chimique du tissu.

Cependant, des imprécisions, sinon des lacunes, persistent dans la compréhension de ces mécanismes, ce qui explique peut-être les échecs des applications cliniques du CO_2 qui ont pourtant été pratiquées sur une grande échelle par tous les auteurs s'intéressant à la circulation cérébrale et à ses mesures.

Certes, GOTTSTEIN [62] a pu établir que cette réactivité des vaisseaux cérébraux au CO_2 diminuait avec le degré de sclérose cérébrale. Dans sa statistique, le débit, chez 8 sujets normaux, passe avec 5 % de CO_2 de 58,1 cc/100 g/mn à 80,1. Chez des sujets porteurs d'une sclérose modérée, le débit passe de 43 à 64 et l'action reste encore statistiquement significative. Par contre, chez des sujets atteints de gros troubles artério-scléreux le débit augmente de 31 à 39 cc/100 g/mn. Dans tous les cas, la consommation d'oxygène est restée constante.

Il semble qu'on puisse tirer de cette étude des indications diagnostiques et pronostiques : ce manque de « *souplesse* » des vaisseaux cérébraux chez l'artério-scléreux nous paraît un élément important, dans l'approche de la maladie vasculaire, et nous essaierons dans un prochain travail d'en préciser la signification et l'intérêt.

Sur le plan thérapeutique, toutefois peu d'espoirs sont à attendre :

— d'une part, parce que le CO_2 modifie peu les vaisseaux des malades qui justement le nécessiteraient le plus ;

— d'autre part, parce qu'il n'entraîne pas de modifications de la consommation d'oxygène ;

— en troisième lieu, parce qu'il peut entraîner des réactions nocives sur le reste de l'économie.

2) *Modifications induites par l'oxygène :*

Il est concevable que l'oxygène ait des effets importants sur la circulation cérébrale, et de sens opposé à ceux du CO_2. L'anoxémie est vaso-constrictrice par excitation des centres et vaso-dilatatrice par action paralysante directe. Cette dernière action est moins importante que celle de l'hypercapnie.

L'inhalation d'un mélange gazeux, avec abaissement de la tension en oxygène, entraîne une dilatation des artères piales, cependant que les tensions élevées entraînent une vaso-constriction modérée. Ces faits, comme pour le CO_2, ont été démontrés chez l'animal soit par l'observation des vaisseaux piaux [19], soit par les méthodes thermo-électriques (Schmidt et Pierson [145], Lennox, Gibbs et Gibbs).

a) Chez l'homme, diverses vérifications de ces faits ont été dressées par la méthode au protoxyde. Un air appauvri à 8 à 10 % d'oxygène, à la pression atmosphérique, entraîne une augmentation du débit cérébral de 30 à 40 % environ par rapport au chiffre de base. L'accroissement du débit permet ainsi, dans certaines limites, de maintenir normale la consommation d'oxygène, alors que l'extraction est abaissée. Cependant, l'apparition parallèle de l'hyperpnée [70, 89, 95] entraîne une diminution de la pCO_2 artérielle, donc une hypocapnie. Cette hypocapnie, normalement génératrice de vaso-constriction, n'intervient pas en regard du stimulus anoxique. En effet, si on la supprime en la corrigeant artificiellement, le débit n'est en rien modifié.

b) Des variations modérées du taux de l'oxygène dans l'air inhalé, au-dessus et au-dessous du taux de contrôle, n'affectent pas le débit cérébral. Ceci est sans doute dû au fait que la courbe de dissociation de l'hémoglobine est à peu près horizontale aux tensions d'oxygène artériel normales.

c) L'inhalation d'oxygène à 100 %, sous une pression de 3 à 4 atmosphères, diminue modérément le débit cérébral, sans modifier la consommation d'oxygène et en entraînant seulement une petite augmentation de la pCO_2 du sang veineux cérébral [95]. Ceci prouve que les effets toxiques de l'hyperoxie ne sont pas dus à une trop grande réduction du débit ou à une hypercapnie associée, mais plutôt à un effet direct des

fortes pressions d'oxygène sur le tissu cérébral. Ces effets ne sont d'ailleurs que rarement observés en clinique : il faut cependant noter que, dans le cas d'une insuffisance pulmonaire chronique, l'apport d'oxygène peut, par une augmentation de la pCO_2, contribuer à augmenter paradoxalement un débit qui est déjà supérieur à la normale [122].

De toutes ces observations et des résultats identiques chez l'animal, ressort l'importance de l'oxygène dans la régulation de la perfusion cérébrale. On sait que la conscience est perdue lorsque la tension en oxygène du sang veineux cérébral atteint 15 à 20 mm de Hg et, à ce taux, se manifeste d'ailleurs brusquement une activité électrique anormale. Il est intéressant de noter que ce taux critique de la tension veineuse en oxygène est le même que celui qui limite la vaso-constriction induite par l'hypocapnie chez l'animal d'expérience [117]. Il apparaît en outre que, si l'anoxie intervient comme un phénomène global au-dessous d'un certain seuil, qui est celui de la perte de conscience, une réduction relative du taux d'oxygène peut entraîner des désordres mentaux alors que la consommation en O_2 globale ne paraît pas affectée. Ce qui laisse supposer, soit que l'anoxie agit au départ électivement sur certains territoires, soit que l'hypocapnie parallèle intervient peut-être pour son propre compte.

Nous donnons ci-contre un tableau qui rend compte des modifications du débit cérébral provoquées par des variations de la concentration de CO_2 ou d'oxygène dans l'air inspiré, chez différentes catégories de sujets.

3) *Modifications dues à d'autres influences humorales :*

L'effet des variations du pH sur la circulation cérébrale de l'animal laisse encore certains points obscurs. Cependant, il est habituellement admis que l'acidose est vaso-dilatatrice et l'alcalose modérément constrictrice [143].

Chez l'homme, Schieve et Wilson [141] ont étudié les effets de modifications minimes du pH et n'ont pu démontrer quelque action en dehors de celle attribuable aux modifications concomitantes en CO_2.

Tableau 7, d'après SOKOLOFF (modifié)

EFFETS DES MODIFICATIONS DE LA CONCENTRATION EN OXYGENE ET EN GAZ CARBONIQUE DE L'AIR INSPIRE SUR LE DEBIT SANGUIN CEREBRAL

Conditions expérimentales	Air inspiré	Etats cliniques	Débit sanguin cérébral ml/100 g min.		Résistance vasculaire cérébrale mm Hg/ml 100 g min.		Pression artérielle moyenne mm Hg		p. CO_2 mm Hg		pH artériel	
			Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.
	2,5 % CO_2 dans l'air atmosphérique.	Sujets normaux et convalescents ..	51	52	1,7	1,8	87	90	38	43	7,41	7,36
	3,5 % CO_2 »	Sujets normaux et convalescents ..	52	57	2,0	1,8	98	95	39	45	7,40	7,35
CO_2 élevé	5-7 % CO_2 »	Sujets normaux jeunes	53	93	1,6	1,1	82	93	43	52	7,38	7,33
	5 % CO_2 »	Sujets normaux jeunes	53	74	1,8	1,2	91	95	43	50	7,36	7,30
	5 % CO_2 »	Sujets âgés normotendus	35	56	2,9	2,2	95	115				
O_2 normal	5 % CO_2 »	Hypertension essentielle	52	86	2,6	1,7	136	150	40	48	7,41	7,35
	5 % CO_2 »	Hypertendus âgés	39	47	3,6	3,2	132	143				
	5 % CO_2 »	Artériosclérose	47	55	2,1	1,9	94	98	46	53	7,34	7,30
	5 % CO_2 »	Artériosclérose et Hypertension ..	36	49	3,7	3,0	132	139	38	48	7,41	7,33
	5 % CO_2 »	Maladie vasculaire cérébrale	35	51	3,5	2,8	112	130				
CO_2 élevé O^2 élevé	5 % CO_2 dans 85-90 % d'O_2	Hypertension essentielle	57	66	3,0	2,7	160	164	40	45		
Hyperventilation (CO_2 abaissé)	Air atmosphérique ..	Sujets normaux jeunes	52	34	1,7	2,9	90	98	45	26	7,38	7,54
	» ..	Sujets âgés normotendus	54	39	1,9	2,6	90	90				
	» ..	Sujets âgés hypertendus	45	32	3,1	3,8	128	116				
	95-100 % d'O_2 à 3,5 at.	Sujets normaux jeunes	57	43	1,1	1,7	79	84	39	34	7,40	7,43
	85-100 % d'O_2	Sujets jeunes normaux	52	45	1,7	2,2	87	98	42	41	7,40	7,41
	85-100 % d'O_2	Sujets normaux jeunes	55	47	1,2	1,5	78	79	40	38	7,40	7,41
		Atteinte vasculaire cérébrale aiguë	36	33	2,8	3,2	105	105				
O_2 élevé	85-100 % d'O_2	et chronique										
	85-100 % d'O_2	Emphysème pulmonaire chronique	68	79	1,5	1,5	91	89	58	70	7,36	7,24
	85-100 % d'O_2	Anémies chroniques variées	64	54	1,5	1,7	87	85	41	40	7,35	7,38
		Atteinte vasculaire cérébrale aiguë										
	50 % d'O_2	et chronique	37	35	3,4	3,5	115	116				
O_2 abaissé	10 % de O_2	Sujets normaux jeunes	54	73	1,7	1,1	86	78	40	36	7,41	7,46
	10 % de O_2	Cérébroscléreux âgés	30	39	4,1	3,3	113	116				

Une perfusion de chlorure d'ammonium réduit la pCO_2 et le débit, alors que du bicarbonate entraîne une majoration de la perfusion cérébrale.

Des études faites par KETY [85], au cours du coma diabétique, montrent qu'on peut avoir, avec une acidose extrême, un débit plus élevé que normalement. En réalité, il est logique de penser que cette augmentation du débit est due à la diminution de la concentration parallèle en oxygène.

L'hypoglycémie : Son action a été discutée ; dans le coma hypoglycémique, en effet, alors que la plupart des constantes cliniques restent normales, la consommation d'oxygène est très diminuée, mais le débit ne l'est pas. Certains auteurs ont pensé qu'il s'agissait d'une action directe ou indirecte dans le sens d'une vaso-dilatation. Il paraît plus vraisemblable que, la consommation d'oxygène et celle du glucose variant toujours parallèlement, une diminution de l'apport glucidique entraîne un ralentissement du métabolisme et, de ce fait, une chute de la consommation d'oxygène.

TROISIEME PARTIE

Étude Pharmacodynamique

Nombreuses sont les drogues qui ont été proposées dans le traitement des affections vasculaires cérébrales ; la plupart d'entre elles ont donné lieu, à l'heure actuelle, à une expérimentation suffisamment importante pour qu'une opinion d'ensemble puisse se dégager sur leur efficacité.

Parmi les auteurs qui, depuis plus de trente ans, ont apporté dans ce domaine une contribution positive, et dont on retrouvera les noms tout au long de ce chapitre, il en est un aux travaux duquel nous nous sommes constamment référé, en raison de l'importance considérable de son apport personnel ; en effet, U. GOTTSTEIN [62] a repris pour son compte toute la pharmacodynamie cérébrale, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, et aucun paragraphe ne serait complet qui ne mentionnerait ses travaux. Chez l'animal (la plupart du temps, le chat), il a utilisé la mesure du débit cérébral par un bubble-flow-meter ; chez l'homme, c'est par la méthode au protoxyde d'azote, avec prélèvements continus, telle que l'a préconisée BERNSMEIER, qu'il a effectué ses mesures comparatives.

Nous avons présenté les drogues en tenant compte de leur action pharmacodynamique générale ; à côté des vasodilatateurs et des vasoconstricteurs, il nous a paru toutefois nécessaire d'isoler, dans une rubrique particulière, les produits qui entrent difficilement dans l'un ou l'autre de ces deux groupes. Comme nous l'avons déjà signalé, les questions concernant la Raubasine, la Papavérine, le Duvadilan et l'Hydergine n'ont pas été abordées ici, et on les retrouvera dans la quatrième partie. Nous verrons, à la fin de ce chapitre, comment on peut regrouper ces drogues, en tenant compte d'un classement récent proposé par LAZORTHES et CAMPAN [102].

Les Vasodilatateurs

LES DERIVES DE LA THEOPHYLLINE

Ils sont depuis longtemps connus pour leur intérêt clinique marqué par une influence certaine sur la respiration et la circulation.

L'Aminophylline (ou *Euphylline*)

I. — Généralités

C'est une association Théophylline + Ethylène-Diamine.

Ce dérivé xanthique présente de fortes propriétés de type papavérinique, avec action relaxante sur la musculature lisse. Elle possède, en outre, une action tonicardiaque et coronaro-dilatatrice.

II. — Action clinique

Les résultats concernant son action sur la circulation cérébrale sont, en général, discordants, sinon contradictoires. De nombreux travaux ont été pratiqués depuis que Mainzer l'a préconisée (1949) dans le traitement de l'ictus apoplectique. Reisner [124], dans une statistique portant sur 2 035 patients, ne note cependant aucun effet appréciable.

Elle aurait une action plus heureuse, employée par voie carotidienne (Mainzer, Gianolli, Schimert, Schlegel).

III. — Action sur la circulation cérébrale

A) *Chez l'animal :*

L'injection intra-artérielle d'Aminophylline détermine, chez le chat, une diminution du débit de l'artère carotide commune. Cette baisse apparaît en réalité comme un phénomène passif, et lié à une chute concomitante de la pression artérielle [62].

B) *Chez l'homme :*

a) Gottstein a pratiqué une série de mesures successives avant et après perfusion intra-veineuse de 0,24 à 0,48 g d'Aminophylline :

— Chez 9 malades, représentant des atteintes pathologiques variées, le débit n'a été, en aucun cas, augmenté. La moyenne des mesures donne même une diminution, mais sans signification : la consommation d'oxygène et la résistance vasculaire sont restées constantes.

— Dans 3 cas, qui représentaient une cérébrosclérose importante, il y a eu diminution significative du débit (de 42,7 à 28,9 cc/mn 100 g), cependant que la consommation d'oxygène restait constante, et que la résistance vasculaire était légèrement augmentée.

b) Shenkin, Scheinberger et Jayne, Bodechtel, pensent que, administrée par voie générale, l'Aminophylline est sans action sur le débit.

Pour Weschller [169], l'Aminophylline a une action constrictive sur les vaisseaux cérébraux. Murphy arrive aux mêmes conclusions. Peut-être ce mécanisme est-il dû à un effet vaso-dilatateur général incontesté, agissant alors sur le cerveau par l'intermédiaire d'une chute de la tension artérielle.

c) Pour répondre à cette question, Gottstein expérimente l'action de 0,12 g en perfusion intra-carotidienne. Si l'on note une certaine chute du débit, du moins n'apparaît-elle pas significative, et la consommation d'oxygène reste constante.

En conclusion.

L'Aminophylline ne semble avoir qu'une action très réduite sur la circulation cérébrale ; la chute du débit qui a pu être souvent notée n'est sans doute que le reflet d'une chute de la tension artérielle, à moins qu'on ne l'explique par l'hypocapnie consécutive à l'hyperpnée induite par cette drogue.

D'autres dérivés de la Théophylline :

L'Oxyéthylthéophylline (Cordaline en Allemagne) et un autre dérivé, le K.C.G. 158 (en Allemagne), ont été expérimentés par Gottstein, à la fois chez l'animal et chez l'homme. Les résultats obtenus sont superposables et la conclusion d'ensemble sur les dérivés de la Théophylline est que leur administration par voie intra-veineuse n'entraîne aucune action vasodilatatrice au niveau du cerveau.

Cependant la «Parephylline» (di-éthyl aminoéthyl théophylline-HCl), expérimentée sur une petite série (Moyer), augmenterait la consommation d'oxygène d'environ 25 %, sans modifier le débit. Peut-être serait-il intéressant de vérifier ces faits sur une plus large échelle.

LES DERIVES DE L'ADENOSINE

I. — Généralités

L'effet vaso-dilatateur des dérivés de l'Adénosine est connu depuis 1891 — date à laquelle Heindenhain démontre l'action vaso-dilatatrice des extraits d'organes frais ; Zipf et Giese (1933) identifient l'A-T-P (acide adénosine triphosphorique) comme le principe dilatateur de ces organes frais. D'importants et nombreux travaux ont montré l'effet vaso-dilatateur sur le débit musculaire du chien à partir d'injections intra-artérielles (Schœdel, Fleish et Domenjoz, Schmier, Taugner). Par voie intra-musculaire, l'A.M.P. (acide adénosine monophosphorique) s'avérait être coronaro-dilatateur (Dietrich et Schwiegk) [29]. Par ailleurs, A.M.P., comme A.T.P., provoquent chez le chien endormi un abaissement de la résistance vasculaire périphé-

rique générale (Wagenmaun, Schmidt et Taugner). Le mode d'action n'a pas été jusqu'ici clairement explicité.

II. — Effets cliniques

En dehors de l'action favorable de ces dérivés dans les céphalées et les migraines [114], aucun effet clinique intéressant n'a été rapporté, concernant la circulation cérébrale.

III. — Action sur la circulation cérébrale

A) *Chez l'animal :*

a) L'injection intra-veineuse simple de 1/8e à 1 mg d'A.M.P. par kilo — ou de 1/16e à 1/2 mg d'A.T.P. par kilo, pratiquée par Gottstein sur 35 chats [62], a montré à cet auteur, dans 10 % des cas, une augmentation légère et passagère du débit de l'artère vertébrale, en rapport très vraisemblablement avec une forte tachycardie, mais aussi sans doute avec une augmentation du débit cardiaque. Encore faut-il noter que cet effet ne se produit que pour un dosage déterminé, tout excès de drogue au-dessus de ce seuil entraînant une chute tensionnelle, et partant, une diminution du débit.

b) La perfusion intraveineuse est suivie d'effets différents : pour des doses faibles, pas d'effets ; avec des doses plus fortes, on obtient une chute de la tension artérielle qui se maintient pendant toute la durée de la perfusion et qui entraîne une diminution du débit cérébral, alors qu'on note souvent, dans le territoire périphérique, une augmentation du débit, en particulier fémoral. Ainsi doit être retenu le comportement différent des vaisseaux cérébraux et fémoraux devant les dérivés de l'adénosine.

c) L'injection intra-artérielle, chez le chat (par le même auteur) a toujours montré une augmentation du débit de 100 à 250 %, pendant 2 à 6 minutes.

B) *Chez l'homme :*

a) Gottstein a pratiqué une mesure comparée avant et après perfusion intra-veineuse de 2 mg d'A.M.P. par minute (et 1 mg d'A.T.P. par minute), chez 15 sujets. Cette

dose ne saurait être dépassée parce qu'elle se trouve à la limite de la tolérance. De tels travaux ont montré que cette drogue n'avait aucune influence sur le débit, la consommation d'oxygène et la résistance vasculaire.

b) Ce même auteur a pratiqué, par une motorspritze, une perfusion intra-carotidienne de 1 mg d'A.M.P. par minute. Il note globalement, sur 25 cas, une augmentation statistiquement significative du débit, la consommation d'oxygène restant sensiblement la même et la résistance cérébro-vasculaire diminuant notablement :

— le débit passe de 55,4 à 69 cc/mn/100 g ;

— la consommation d'oxygène passe de 3,36 à 3,45 ;

— la résistance passe de 1,8 à 1,3.

Ces résultats sont déjà en eux-mêmes très importants mais il nous paraît surprenant que l'auteur n'ait pas opposé la différence entre les augmentations considérables des débits bas (de l'ordre de 100 %), et la stabilité relative des débits hauts. Or, notre expérience, concordant avec celle de tous les auteurs, nous permet de penser que ces débits bas appartiennent à des cérébro-scléreux et que l'augmentation ainsi induite corrobore bien ce que nous essayerons de montrer ultérieurement, à savoir qu'une action pharmacodynamique peut être totalement différente selon qu'elle s'adresse à un sujet normal ou à un sujet pathologique.

Gottstein, sur le vu de ces résultats globaux, a toutefois proposé l'application thérapeutique de la perfusion intra-carotidienne dans les accidents vasculaires cérébraux — ce qui, malgré un recul insuffisant — nous paraît devoir être une méthode à creuser.

LA CAFEINE

I. — Généralités

La caféine est à la fois stimulante des centres nerveux, et relaxante de la fibre lisse (par effet papavérinique).

Elle accélère le cœur et accroît le débit vasculaire ; son action s'accompagne d'une légère flèche hypertensive au début, puis d'un retour à la normale.

Elle est convulsivante à fortes doses.

II. — Effets cliniques

Ils sont peu importants en dehors d'une action temporairement stimulante. De ce fait, la caféine n'a que peu d'emploi en thérapeutique neurologique.

III. — Action sur la circulation cérébrale

A) *Chez l'animal :*

Les résultats sont variables en fonction des modes d'administration et des auteurs ; vaso-dilatatrice pour Roy et Sherrington (1890), pour Finesinger et Putnam (1933), pour Boukaert et Jourdan (1936) pour qui l'injection de 2 cg de caféine dans la circulation isolée provoque rapidement un accroissement très net du débit sanguin cérébral. Schmidt et Hendrix [144] notent qu'après injection intra-carotidienne, l'augmentation du débit extra-crânien du chat est beaucoup plus nette que celle du débit intra-crânien.

Des mesures quantitatives chez le singe, par la méthode du bubble-flow (Dumke et Schmidt), font apparaître une augmentation légère et inconstante.

Gottstein [62], sur 53 chats soumis à une injection intra-artérielle de 0.5 à 1 mg par kilo, note une augmentation fugace (1 à 2 minutes) du débit vertébral de l'ordre de 40 à 60 %.

Par voie intra-veineuse, il n'obtient que de faibles modifications, en général dans le sens d'une diminution, et sans doute liées à une chute relative de la tension artérielle.

B) *Chez l'homme :*

Moyer [113] note que l'injection intra-veineuse de 0,5 g de caféine entraîne, chez 7 malades hypertendus céphalalgiques, une vasoconstriction significative.

Gottstein, sur 4 cas, obtient une diminution du débit qui passe de 50,4 à 43 cc/100 g par minute, cependant que la consommation d'O_2 reste constante.

Il apparaît, en conclusion, que la variabilité du sens de l'action de la caféine peut être due à sa double polarité pharmacodynamique ; en tout cas, l'intensité est toujours faible et cette drogue ne semble être d'aucune utilité en pathologie vasculaire cérébrale.

LA KHELLINE

I. — Généralités

C'est un spasmolytique, dont l'action est connue depuis les recherches de Samaan ; son efficacité sur le débit coronaire a été démontrée par Anrep et confirmée par de nombreux auteurs, cependant qu'il apparaissait que son association avec la Papavérine semblait renforcer son effet.

Aucun travail clinique n'a été fait concernant l'action de la Khelline ou de ses dérivés, sur la circulation cérébrale.

II. — Action sur la circulation cérébrale

Elle concerne, non pas la Khelline pure, mais son association avec la Papavérine (« ParinoKhellin » des Allemands). Menge. avec la méthode thermoélectrique, démontre, chez le chien, que l'association de ces deux corps a une action bien supérieure sur la circulation cérébrale, à celle de chacun d'eux, prise isolément.

Par contre, Gottstein, sur 36 chats, ne trouve aucune différence entre l'action de la Papavérine et celle de la Parinokhellin (résultats concordant d'ailleurs avec les travaux de Kuscke sur la circulation coronaire), ce qui tend à prouver l'inefficacité de la Khelline sur la circulation cérébrale.

LES DERIVES DE L'IMIDAZOLINE (Priscol)

I. — Généralités

Adrénolytique, et même adréno-inverseur, il est peu sympatholytique.

C'est un vaso-dilatateur artériolocapillaire, sans effet cardiaque et théoriquement sans effet tensionnel aux doses normales.

(Il est susceptible, comme les adréno-inverseurs, d'avoir un effet vasoconstricteur périphérique dans certaines conditions ; ce point, capital en physiologie, n'a que peu d'intérêt en clinique.)

II. — Action clinique

Très utilisé en thérapeutique vasculaire périphérique, il a pu être préconisé dans l'ischémie cérébrale. Roch-Besser conseille son indication, surtout dans les troubles fonctionnels angiospasmodiques cérébraux, mais le contre-indique en cas d'hémorragie cérébrale et de tumeur.

III. — Action sur la circulation cérébrale

A) *Chez l'animal :*

Engel [32] note qu'il dilate les artères piales chez le chat.

Gottstein [62], en injectant des doses intra-veineuses de 100 γ par kilo, n'obtient, sur 60 chats, aucune modification. A doses plus fortes, il se produit alors une chute de la tension artérielle entraînant parallèlement une chute du débit.

Eliott cependant [31] note que l'injection intra-carotidienne fait monter le débit de manière passagère, et de toute façon, avec moins d'intensité et de durée que l'Adénosine ou la Papavérine dans les mêmes conditions.

B) *Chez l'homme :*

Les résultats sont discordants :

Scheinberg [134] et Clarke [22], sur des mesures quantitatives de débits au protoxyde d'azote, ne notent au-

cune action favorable ; en outre, la résistance vasculaire augmente et la consommation d'O_2 diminue.

Aux mêmes résultats arrive Gottstein qui, sur 6 patients, après perfusion, ne note, malgré une augmentation du débit périphérique cutané, aucune élévation du flot sanguin. Il souligne en outre les risques de chute de la tension artérielle, avec alors incidences possibles sur le débit.

Certains auteurs cependant sont plus favorables à une action dilatatrice. Pratési, Bartoli et Nuti, en 1959, font état de modifications angiographiques artériolaires intéressantes. Dewar [28] a obtenu, chez des malades atteints de rétrécissement mitral, une légère augmentation.

Dans l'ensemble, le Priscol apparaît comme peu utile et non sans danger sur la circulation cérébrale.

LE DILATYL

I. — Généralités

Vaso-dilatateur d'action rapide, à tropisme essentiellement périphérique.

Wiemers [171] signale qu'après l'injection intraveineuse de Dilatyl (Dilatol en Allemagne), on obtient, chez le chien, une augmentation nette du débit des extrémités, en particulier des muscles, et plus modérée au niveau des coronaires et de l'artère carotide interne. L'auteur note une diminution peu nette de la pression sanguine et une augmentation de 50 % du débit cardiaque.

II. — Sur le plan clinique

En dehors de son action sur les troubles vasculaires périphériques, peu de travaux semblent avoir été rapportés.

III. — Action sur la circulation cérébrale

A) *Chez l'animal :*

L'injection intraveineuse à la dose de 15 à 20 γ par kilo, augmente, chez le chat, le débit de 10 à 20 %, pendant 1 à

2 minutes, cependant que la fréquence cardiaque augmente notablement (Gottstein).

L'injection intra-artérielle, dans les mêmes conditions, entraîne une augmentation du flot de 40 à 70 %, sans modification de la pression systémique ou du débit cardiaque.

B) *Chez l'homme :*

Gottstein mesure 5 débits successifs avant et après perfusion intraveineuse de Dilatyl (0,5 mg par minute).

Le débit passe de 57,4 à 53,9 cc/100 g/mn. Il n'y a pas de modifications de la consommation d'oxygène et de la résistance vasculaire cérébrale.

En résumé, le Dilatyl, capable de modifier très temporairement le débit, lorsqu'il est injecté par voie carotidienne, n'est susceptible d'aucune action prolongée et appréciable sur la circulation cérébrale chez l'homme.

LE VASCULAT

(Oxyphényléthanol Butylamide)

I. — Généralités

Vaso-dilatateur périphérique pratiquement sans effets secondaires aux doses thérapeutiques.

Unna [168] a noté qu'il entraîne une augmentation du débit sur les extrémités isolées du chien ; parallèlement, il observe une accélération du pouls et un accroissement du débit cardiaque.

II. — Action clinique

Préconisé dans les troubles vasculaires des extrémités, et pour augmenter la vasodilatation cutanée.

Son utilisation est justifiée par les travaux de Mechelke, Duesberg et Bühr, qui notent, d'une manière générale, une chute de la résistance vasculaire périphérique.

III. — Action sur la circulation cérébrale

A) *Chez l'animal :*

Gottstein, injectant ce produit par voie intra-artérielle chez le chat (de 0,5 à 1 mg par kilo), ne note qu'une très faible augmentation du débit vertébral (3 à 5 %).

Par voie intraveineuse, à des doses 10 à 20 fois plus fortes que celles employées chez l'homme, il ne retient aucune modification du débit.

B) *Chez l'homme :*

Gottstein a pratiqué des débits successifs — après injection intraveineuse de 50 mg de Vasculat — chez 16 patients et ne trouve aucune modification ni sur le débit, ni sur la consommation d'O_2, ni sur la résistance vasculaire cérébrale, et ceci, *quel que soit le chiffre du débit de base.*

Le Vasculat paraît donc sans aucune action sur la circulation cérébrale.

LA RESERPINE

I. — Généralités

Isolée des alcaloïdes du Rauwolfia par Müller, Schlittler et Bein, la réserpine possède deux actions essentielles :

— Elle est bradycardisante et hypotensive.

— Elle possède une action sédative et hypnotique.

II. — Effets cliniques

Ces deux propriétés expliquent son emploi en clinique : d'une part en médecine, pour le traitement des hypertensions chroniques, d'autre part en psychiatrie où, par son rôle neuroleptique, elle est utile dans certaines évolutions psychotiques, aiguës ou chroniques.

Son mécanisme d'action est encore mal élucidé. Certains invoquent une action sur le système nerveux autonome (Bein) ; d'autres, (Mc Queen et coll.) auraient montré une

action directe sur les vaisseaux périphériques. Des théories plus récentes font état du rôle intermédiaire que jouerait la sérotonine dans l'action de la Réserpine (Holz).

III. — Effets sur la circulation cérébrale

A) *Chez l'animal :*

Gottstein [62] injecte 0,5 à 1 mg de Réserpine, chez le chat, par voie intraveineuse. Il ne note pas de modifications appréciables, mais une diminution du flot, parallèle à la chute de pression et d'ailleurs de courte durée (5 à 10 secondes). Le débit reprend ensuite son chiffre de base, bien que la tension artérielle reste plus longtemps abaissée.

Les mêmes doses ont été injectées par voie intra-artérielle ; une augmentation du débit de 30 à 40 % a été signalée, mais sa durée n'est pas précisée par l'auteur.

B) *Chez l'homme :*

Hafkenschiel et coll. [66] ont contrôlé l'action de la Réserpine chez 5 hypertendus, sur le débit mesuré au protoxyde d'azote. Ils enregistrent une chute de la tension de 20 %, cependant que la résistance vasculaire s'abaisse, permettant une vaso-dilatation. Mais le chiffre du débit ne se modifie pas.

D'autres auteurs, Lévine et coll., Fazekas et Kleh, ne signalent, dans les mêmes conditions, aucune modification significative des valeurs.

Gottstein, chez l'homme, étudie les réactions du débit sous l'influence de la Réserpine administrée par trois voies différentes.

a) par voie intraveineuse et intramusculaire, il n'obtient que peu de modifications, en dehors d'une baisse légère de la résistance ;

b) par voie orale (chez 10 malades soumis pendant trois semaines à 2 à 5 mg de Réserpine quotidienne *per os*), pas de modification significative.

En conclusion, la Réserpine paraît, dans certains cas, intervenir sur la circulation cérébrale par diminution de la résistance cérébro-vasculaire mais sans modifier le débit.

LA REGITINE (Phentolamine)

I. — Généralités

Adrénolytique et noradrénolytique, voisine du Priscol.

Elle a une action très forte, par voie intraveineuse, sur le débit musculaire, tandis qu'elle reste sans effet sur les vaisseaux cutanés (Gottstein, Hess).

II. — Sur le plan clinique

1) Elle est d'un grand appoint dans le diagnostic, voire le traitement des phéochromocytomes.

2) Elle peut être indiquée, par son action vaso-dilatatrice générale, dans les perturbations artérielles périphériques (maladie de Raynaud, oblitérations artérielles, etc...).

III. — Action sur la circulation cérébrale

A) *Chez l'animal :*

Gottstein [62] injecte successivement 0,2 γ d'Adrénaline intra-artérielle, puis 0,5 mg de Régitine intra-artérielle.

Une vaso-dilatation cérébrale se produit (par action de l'Adrénaline seule). Quelques minutes plus tard, une nouvelle injection d'Adrénaline ne produit plus son effet dilatateur, car elle est détruite par la Régitine. Celle-ci apparaît donc comme longue à agir, mais d'effets durables.

B) *Chez l'homme :*

Moyer et Caploviz ont noté une chute de la résistance vasculaire chez des hypertendus, mais sans modification du débit.

Bernsmeier compare le débit de 16 malades, avant et après perfusion intraveineuse de 20 mg de Régitine. Malgré une légère chute de la tension artérielle, le débit cérébral ne s'est modifié que dans les limites de la normale, la consommation d'oxygène et la résistance vasculaire sont restées inchangées.

En conclusion, la Régitine paraît ne pas avoir d'influence siginficative sur la circulation cérébrale.

PERSANTINE

Généralités

Vaso-dilatateur coronarien indiscutable, dont l'efficacité a pu être démontrée par les travaux de Kadaz, Grabuer, Hockerts, Bretschneider.

Peu de travaux, à notre connaissance, ont été pratiqués sur son éventuelle action sur la circulation cérébrale. Gottstein, chez le chat, après injection intraveineuse, ne note aucune modification. Après intra-artérielle, une augmentation discrète et temporaire du débit vertébral est relevée.

Aucune opinion valable ne peut être actuellement donnée sur son action vasculaire cérébrale.

ACIDE NICOTINIQUE

I. — Généralités

Vaso-dilatateur incontestable, agissant sans doute par effet lissomyolytique.

Ne modifie que peu la tension artérielle.

II. — Effets cliniques

Proposé pour les migraines et les vertiges de Ménière, il a été conseillé par la suite pour la maladie vasculaire cérébrale, que ce soit dans ses manifestations aiguës ou chroniques.

Ses inconvénients, en cas d'hémorragie cérébrale (Lereboulet), ne semblent pas plus grands que son action dans le cas de thrombose.

Reisner recommande cependant son amide (Ronicol) dans l'apoplexie ; et Furtado lui devrait 2 à 3 améliorations « spectaculaires » dans des comas vasculaires.

La voie intra-carotidienne (Erlsbacher - 1954) semblerait plus efficace en cas de thrombose.

III. — Action sur la circulation cérébrale

A) *Chez l'animal :*

Huertas et Fœrster (1954) observent, chez le chien, par la méthode du hublot, une vaso-dilatation artériolaire. Roseman [129] ne note aucun effet sur la tension en O_2 dans le sang cortical du chat.

B) *Chez l'homme :*

Aring et coll. [4] rapportent une augmentation du débit intra-crânien mesurée par la méthode pléthysmographique, parallèle à l'effet vaso-dilatateur cutané, après injection intraveineuse.

Loman [107] note qu'après injection intraveineuse ou intra-artérielle de doses suffisamment fortes pour perturber la tension artérielle, on ne relève pas de changements significatifs concernant le calibre des vaisseaux rétiniens, la pression du liquide céphalo-rachidien ou la différence artério-veineuse en O_2.

De même, Scheinberg [131], après perfusion de fortes doses (de 0,3 à 0,8 g), ne relève d'action significative ni sur le débit, ni sur la résistance, ni sur la consommation d'oxygène. Cet auteur précise que la forte vaso-dilatation extra-crânienne tend à créer une contamination extra-cérébrale de la jugulaire interne, insuffisante cependant pour altérer les résultats.

En conclusion, l'acide nicotinique apparaît comme sans action sur la circulation cérébrale.

L'HISTAMINE

I. — Généralités

Elle a une forte action circulatoire, mais avec des effets variables suivant les organes et les espèces animales.

Son action très importante de dilatation capillaire va de pair avec une action constrictrice artériolaire. Elle est, dans l'ensemble, très hypotensive, sauf chez les herbivores où elle est paradoxalement hypertensive.

Elle est susceptible d'augmenter le débit cardiaque, mais devient toxique, à fortes doses, pour le myocarde. Elle a un effet constricteur bronchique, excitant des fibres lisses de l'intestin et de l'utérus et des sécrétions digestives.

II. — Sur le plan clinique

Peu utilisée, en dehors de son rôle intradermique antalgique et de son action sur les ulcères.

Ne trouve aucune indication en pathologie vasculaire cérébrale.

III. — Effets sur la circulation cérébrale

Ils sont variables et les opinions souvent controversées.

Dans l'ensemble, son rôle vaso-dilatateur est admis.

A) *Chez l'animal :*

Elle dilate les vaisseaux chez les animaux anesthésiés ; elle augmente le volume du cerveau [94] et la pression du fluide cérébrospinal [47].

Chez le singe et le chat, une perfusion cérébrale à pression constante fait augmenter le débit [42] et cela coïncide avec la dilatation artérielle piale.

L'injection intra-carotidienne a montré, chez le chat (Schmidt et Hendrix [144]), par la méthode aux thermocouples, une augmentation très nette des débits extra-crâniens mais beaucoup moins nette du débit intra-crânien.

Dumke et Schmidt [30] notent, chez le singe, après injection intra-carotidienne, une augmentation du débit mesuré au bubble-flow-meter de 40 % environ, mais très transitoire (3 minutes).

Cependant, si cette action est indiscutable, elle est cependant contrariée par l'abaissement concomitant de la tension artérielle ; ainsi s'expliquent les augmentations de débit toujours notées dans les premières minutes qui suivent l'injection, et les diminutions secondaires, lorsque la tension artérielle a fortement diminué ; cette opinion est également celle de Gottstein [62]. Peut-être cela explique-t-il les résultats de certains auteurs qui la jugent vaso-constrictive, injectée par voie intraveineuse (Norcross, 1938).

B) *Chez l'homme :*

Son action vaso-dilatatrice est prouvée par Gibbs et coll. [55] qui, par contrôle thermoélectrique, obtiennent un accroissement substantiel du débit cérébral, après injection intraveineuse, et cela indépendamment de la tension artérielle.

En réalité, comme l'a montré Shenkin [155], son rôle vaso-dilatateur indiscutable ne peut s'exercer qu'en dehors d'une forte modification de la tension artérielle. Si celle-ci reste fixe, le débit augmente ; si celle-ci s'abaisse fortement, comme cela est souvent le cas avec des doses fortes, le débit diminue parallèlement.

L'Histamine apparaît donc, dans l'ensemble, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, susceptible de dilater les vaisseaux cérébraux, mais sans augmenter pour autant le débit, à cause des modifications de la tension artérielle.

De plus, son injection étant désagréable, sinon dangereuse dans certains cas, son emploi ne trouve aucune justification en pathologie vasculaire cérébrale.

L'ACETYLCHOLINE

I. — Généralités

Drogue parasympathicomimétique par excellence, l'acétylcholine, par son effet muscarinique, est vaso-dilatatrice générale et hypotensive.

Son effet vaso-dilatateur serait plus net au niveau des membres que dans la zone splanchnique.

II. — Action clinique

Ses qualités vasodilatatrices l'ont fait préconiser dans toute la pathologie vasculaire spasmodique, en particulier au niveau du cerveau (ramollissement cérébral). Après les travaux de de Sèze (1931), Seiclounof, dans une statistique importante, lui attribue plus de 50 % d'améliorations dans des accidents vasculaires aigus.

En réalité, bien qu'il semble qu'on puisse en attendre de bons résultats après injection intra-artérielle, les dangers d'hypotension qu'elle peut entraîner et le fait qu'elle est très

vite détruite par la cholinestérase font que son action sur les accidents vasculaires cérébraux reste douteuse et que sa réputation dans ce domaine a été sans doute surfaite.

III. — Son influence sur la circulation cérébrale

Chez l'animal :

En injection intraveineuse chez le chat, elle dilate, comme l'a montré Wolff [172], les vaisseaux cérébraux et augmente le volume du cerveau [94]. Cette propriété est admise par la majorité des auteurs (M. et D. Schneider - 1934 ; Winterstein - 1935 ; Norcros - 1938).

Dumke et Schmidt [30] confirment quantitativement, chez le singe, les propriétés également vaso-dilatatrices d'un de ses dérivés, la méthacholine. Mais ils notent la très courte durée de cet effet. De même Schmidt et Hendrix, chez le chat, observent une vaso-dilatation après injection intra-artérielle, mais beaucoup plus intense dans le territoire carotidien externe qu'interne.

Gottstein [62], à des doses de 0,1 à 0,5 γ par kilo, note une chute nette de la pression systémique et une diminution parallèle du débit vertébral du chat. A des doses moins fortes, qui n'influent pas sur la tension artérielle, il ne retient aucune modification valable du débit.

En conclusion, l'Acétylcholine est certainement vaso-dilatatrice cérébrale, mais faiblement. Son utilité en pathologie vasculaire cérébrale ne semble nullement justifiée.

N. B. — Parmi les autres parasympathicomimétiques, la Pilocarpine agit dans le même sens (faible augmentation du débit en perfusion continue).

LES DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE : LE LARGACTIL

I. — Généralités

Les dérivés de la phénothiazine associent à une action sympatholytique, adrénolytique et noradrénolytique, un mécanisme inhibiteur central.

D'où leur effet vaso-dilatateur et hypotenseur.

II. — Actions cliniques

Elles sont multiples, dans toutes les disciplines (Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie). Nous rappellerons brièvement les possibles indications en pathologie vasculaire cérébrale.

Dans l'ictus apoplectique, chez l'hypertendu, le Largactil modère les réactions neurovégétatives tout en faisant chuter la tension artérielle ce qui, d'ailleurs, doit être fait progressivement et sans excès. On a pu le préconiser dans les ramollissements cérébraux, mais nous le jugeons — quant à nous — dans ce cas, inutile et dangereux.

Soulignons son grand intérêt dans les dérèglements végétatifs post-traumatiques. au cours des encéphalites aiguës et dans l'hibernation.

III. — Son action sur la circulation cérébrale

Elle ne s'étaye pas sur de très nombreux travaux jusqu'à ce jour.

A) *Chez l'animal :*

Frowein, Hirsch, Kayser et Frenkel, montrent que l'injection, chez le chien, par voie intraveineuse ou intramusculaire, ne modifie pas le débit, tout en entraînant une hypotension : ce qui ferait ressortir une influence directe vasodilatatrice, mais sans modification de la consommation d'oxygène.

Bernsmeier compare, chez 30 malades, le débit avant et après une « déconnection » induite par une perfusion de 3 à 7 mg de Largactil par kilo, la seconde mesure étant pratiquée 6 à 8 heures après la première.

Il note une chute relativement faible du débit sanguin et ce, dans les limites de la chute tensionnelle, mais ne constate pas l'accroissement compensateur de la différence artério-veineuse en oxygène, habituellement notée avec les hypotenseurs. De sorte que la consommation d'oxygène baisse singulièrement (de 3,2 à 2,3 cc/100 g/mn) et ceci malgré une saturation artérielle en oxygène demeurée normale.

Fazekas [34], sur 6 patients, ne note pas de différence sensible, avec 200 mg intraveineux de chlorpromazine. Dans 7 autres cas, après avoir préparé le malade par un barbiturique, qui fait baisser un peu le débit et la consommation d'oxygène, il ne note pas que l'adjonction de Largactil modifie les chiffres déjà enregistrés ; il en déduit un lieu d'action différent entre barbituriques et Largactil.

Moyer [112], sur 13 mesures comparées après 50 mg de Chlorpromazine, ne note pas d'effet significatif.

En conclusion, il semble que le Largactif, outre une action hypotensive incontestée, possède, mais à fortes doses seulement, une action inhibitrice sur le métabolisme cérébral.

LA PROCAINE

I. — Généralités

A la fois sympatholytique et parasympatholytique, la Procaïne, dont les indications sont nombreuses, ne semble pas avoir une action très nette sur les vaisseaux cérébraux.

Scheinberg [136], après perfusion intraveineuse de 0,75 g pendant 20 minutes, ne note pas de modifications appréciables du débit, de la consommation d'O_2 et de la résistance cérébro-vasculaire.

II. — Sur le plan clinique

Ses propriétés en pathologie vasculaire cérébrale dérivent de l'association de son action hypotensive et modératrice des réactions végétatives. Aussi bien est-elle indiquée dans tout ictus (qu'il s'agisse d'une thrombose ou d'une hémorragie) (Rimbaud, Cossa, Géraud).

L'association avec d'autres drogues, l'Hydergine en particulier, semble potentialiser heureusement ses effets (Lazorthes [101].

LES NITRITES

I. — Généralités

Les nitrites ont une action extrêmement rapide de type papavérinique sur la musculature lisse : ce qui entraîne une vaso-dilatation généralisée, avec hypotension artérielle.

II. — Sur le plan clinique

On connaît leur action dans le cadre de l'insuffisance coronaire ; ils n'ont aucun emploi en thérapeutique cérébro-vasculaire.

III. — Action sur la circulation cérébrale

A) *Chez l'animal :*

L'inhalation de Nitrite d'amyle détermine chez l'animal une dilatation de tous les vaisseaux visibles corticaux ou piaux (artères, veines, capillaires) [150, 173]. Il s'ensuit une augmentation de la pression du liquide céphalorachidien [60], et malgré une chute souvent sévère de la pression systémique, le débit sanguin cérébral est élevé (Schmidt et Hendrix [144]).

Fait assez rare dans le domaine circulatoire céphalique, le débit sanguin s'élève davantage, après inhalation de nitrites, dans les artères corticopariétales que dans les muscles extra-crâniens, chez le chat [144]. Dans les cas d'une injection intracarotidienne de nitroglycérine, les deux débits, intra et extra-crâniens, s'élevant parallèlement, les mesures quantitatives pratiquées par Dumke et Schmidt chez le singe rapportent une élévation d'environ 40 % du débit carotidien, en dépit d'une légère chute dans la pression artérielle.

Cependant, cette action brillante (c'est le vaso-dilatateur cérébral connu le plus puissant, après le CO_2) est de courte durée (moins de 3 minutes) et est souvent suivie par une chute du débit au-dessus du niveau antérieur, l'hypotension l'emportant sur la vaso-dilatation. La p-O_2 du tissu cérébral peut alors baisser de façon nette (peut-être est-ce par ces mêmes effets que s'explique la syncope qui accompagne souvent le passage à la station debout, après inhalation de nitrite chez l'homme).

B) *Chez l'homme :*

Il n'existe pas, à notre connaissance, de travaux concernant l'action des nitrites sur la circulation cérébrale de l'homme.

LES GANGLIOPLEGIQUES HYPOTENSEURS

I. — Généralités

Ce sont des produits qui bloquent les synapses ganglionnaires du système nerveux autonome, avec prédominance sur le système sympathique. Les plus utilisés sont les divers polyméthoniums et le pentaméthazène. La conséquence clinique de leur action se traduit par une hypotension forte et très rapidement obtenue.

II. — Sur le plan clinique

Ils sont, depuis dix ans, employés comme des hypotenseurs d'action immédiate et, dès leur première utilisation, ils apparurent comme les agents parfaits de l'hypotension contrôlée (dont nous ne détaillerons pas ici le protocole) : les possibilités qu'ils apportaient dans ce sens à la chirurgie générale ou à la Neuro-Chirurgie, étaient loin d'être négligeables, mais les risques d'ischémie cardiaque, rénale ou cérébrale rendaient leur maniement difficile. « Aucun autre médicament vasomoteur ne pose aussi impérieusement que les ganglioplégiques le problème de l'équilibre entre l'effet général et les effets locaux. » (G. Lazorthes.)

En dehors de leurs indications chirurgicales, leur action pouvait les faire indiquer dans les hémorragies intra-cérébrales de l'hypertendu. La chute tensionnelle ainsi induite favorise l'hémostase, mais il est nécessaire de rester près des chiffres de base. Au-delà, l'action peut être nocive. D'où la nécessité d'une surveillance constante, du maintien du malade en position assise.

La difficulté pratique d'une telle thérapeutique, l'incertitude où l'on est de son efficacité, les risques qu'elle fait courir, la font réserver à des cas très précis et sortir du cadre de la routine thérapeutique des hémorragies cérébrales.

III. — Action sur la circulation cérébrale

A) *Chez l'animal :*

Benelli, Jega et Rougier (1956) notent que le débit carotidien du chien varie en fonction de l'hypotension induite par les ganglioplégiques. La variation est faible pour une hypotension modérée, plus nette si l'hypotension s'accroît.

Baggio et Visca (1959), observant au hublot les artères piales du lapin soumis à un ganglioplégique intraveineux, notent au contraire que le calibre n'augmente que si l'hypotension est marquée. Ce fait, qui peut paraître surprenant, n'est pas cependant le seul cas de la littérature où des vasodilatations cérébrales sont induites par l'hypotension. Le mécanisme n'en est pas élucidé.

B) *Chez l'homme :*

Crumpton et Murphy [25] examinant les modifications du débit chez des hypertendus, notent que celui-ci reste fixe pour une baisse de pression modérée (par relâchement de la résistance), mais qu'il défaille lors de fortes hypotensions.

Aux mêmes conclusions arrive Bernsmeier [10, 16] qui, chez 6 patients soumis par voie intraveineuse à une dose de 1 à 3 mg de pendiomide par kilo, note que le débit passe de 55,8 cc/100 g/mn à 46, cependant que la pression artérielle moyenne chute de 109 à 60 mm de Hg.

Une diminution du débit de 20 % accompagne une baisse de pression de 50 %, si bien que la résistance vasculaire cérébrale diminue de 1,9 à 1,2.

Sur une seconde série de malades soumis à un traitement moindre, la pression n'a baissé que de 20 mm et les modifications des valeurs circulatoires ne sont pas significatives.

J. Espagno (1952) confirme ces faits : une nette diminution de la résistance vasculaire permet au cerveau de réagir à la chute tensionnelle par une vaso-dilatation compensatrice. A l'opposé du débit cardiaque qui baisse progressivement, le débit cérébral reste remarquablement fixe jusqu'à un seuil où il s'effondre. J. Espagno estime ce seuil à une

pression artérielle moyenne se situant autour de 70 mm Hg, et considère qu'il y a là un chiffre critique au-dessous duquel le cerveau souffre du dommage ischémique. Il précise que ce chiffre ne saurait être absolu et qu'il faut tenir compte du terrain individuel. Ce que confirment les travaux de Finnerty, Wikkin et Fazekas [43, 44], qui notent l'apparition *clinique* de ce seuil, autour de 70 mm Hg pour les normotendus, mais beaucoup plus haut pour les hypertendus chez lesquels, dans certains cas, une baisse tensionnelle de 30 % suffit à déterminer les accidents ischémiques.

Ces auteurs, par ailleurs, considèrent que les accidents cliniques d'hypoxie surviennent lorsque le débit se situe autour de 30 cc/100 g par minute, et ceci quel que soit le chiffre de la pression sanguine.

En supposant ce fait exact, il faut, bien entendu, considérer que s'il s'agit d'un chiffre critique, il ne l'est que par sa *survenue brutale*. Combien de malades, en effet, cérébrosclé-reux en particulier, qui, pour des chiffres de débit de cet ordre, voire inférieurs, ont un comportement psychique et biologique encore très satisfaisant ?

En résumé, les ganglioplégiques hypotenseurs, s'ils n'ont que des indications limitées en thérapeutique vasculaire cérébrale, ont cependant l'intérêt d'avoir pu permettre de juger, sans équivoque, le comportement du flux cérébral lors de fortes et rapides hypotensions.

Les Vasoconstricteurs

L'ADRENALINE

I. — Généralités

Agent sympathicomimétique par excellence, l'Adrénaline qui est considérée, dans l'ensemble, comme vaso-constrictrice, possède en réalité des deux potentialités constrictrice et dilatatrice (propriétés α et β d'Ahlquist).

(Aussi bien est-elle rangée, suivant les auteurs, tantôt parmi les vaso-constricteurs, tantôt parmi les vaso-dilatateurs cérébraux.)

Il semble que cette action variable fasse intervenir des récepteurs électifs, de répartition d'ailleurs inégale suivant les territoires. On sait qu'elle est franchement dilatatrice dans les muscles striés et les coronaires, constrictrice au niveau de la peau et des muqueuses.

II. — Action clinique

Elle a peu d'utilisations en Médecine Générale, aucune en pathologie vasculaire cérébrale.

III. — Action sur la circulation cérébrale

Très controversée, elle donna lieu à de très nombreux travaux.

Beaucoup d'auteurs l'ont considérée comme vaso-constrictive : Pick (1899), Cushing (1902). Forbes et Wolff confirment ce fait par la méthode du hublot, et Ask-Upmark et Putnam signalent son effet constricteur sur les plexus choroïdes.

D'autres, se basant sur des résultats enregistrés sur l'animal « in toto » (Dixon et Halliburton - 1910 ; Winterstein - 1935), la considèrent comme vaso-dilatatrice.

D'autres encore l'ont estimée inactive aussi bien par voie générale que par voie locale (Bayliss et Hill, Riser, Langendorf).

En réalité, les réponses, par leur variabilité même, situent bien le problème de la complexité et de la différence d'action de l'Adrénaline sur les vaisseaux cérébraux, cette action locale étant fonction de la dose et de la voie d'introduction.

A) *Chez l'animal :*

Schmidt et Hendrix, par la méthode thermoélectrique, notent, après injection d'Adrénaline dans la carotide primitive du chat, une réponse différente entre les deux systèmes carotidiens externe et interne ; le premier présentant une vaso-constriction, le second une dilatation.

Dumke et Schmidt, après injection dans la carotide interne du singe, notent une chute du débit cérébral [30].

Boukaert et Jourdan, par leur technique de tête isolée, observent une vaso-constriction dont l'action ne saurait être que directe.

Au contraire, sur l'animal entier, ils notent une vaso-dilatation cérébrale, passivement induite par le contre-coup hypertensif général, mais moins forte que celle que l'on obtiendrait avec des mêmes chiffres de tension déterminés par un facteur mécanique (occlusion brutale de l'aorte abdominale).

Ainsi semble être faite la preuve que l'action de l'Adrénaline est la résultante de deux forces, l'une directe, l'autre indirecte et de sens contraire.

Gottstein, cependant, note presque toujours une réponse dilatatrice :

Injectée par voie intraveineuse, chez le chat, à la dose de 1 à 2 γ par kilo, elle détermine dans le débit vertébral une légère augmentation et ce, malgré un abaissement relatif de la tension artérielle.

A doses plus fortes, donc franchement hypertensives, elle entraîne une forte augmentation du débit, par action distensive.

L'injection intra-artérielle de 0,01 à 0,1 γ par kilo entraîne une vaso-dilatation nette et une augmentation du débit de 20 à 30 %.

Cependant, à de très fortes doses intra-artérielles, l'effet le plus fréquemment rencontré est vaso-constrictif avec diminution du débit.

B) *Chez l'homme :*

King [92] a noté, par la méthode au N_2O, une augmentation passagère et modérée du débit, sans modification de la résistance vasculaire cérébrale.

Sensenbach [149] ne note aucun résultat appréciable.

Gottstein, sur 9 cas, par perfusion de 5 à 10 γ d'Adrénaline par minute (dose à laquelle la tension artérielle n'est pratiquement pas modifiée, mais qui entraîne une augmentation du débit musculaire de la jambe de 300 à 400 %), ne retient aucun résultat significatif concernant le débit, la consommation d'oxygène ou la résistance.

En conclusion, si l'Adrénaline, avec ses mécanismes d'action complexes, apparaît comme fondamentale sur le plan de la physiologie, elle n'offre aucun intérêt en pathologie vasculaire cérébrale.

LA NORADRENALINE (Lévophed)

I. — Généralités

Elle n'est pas, comme l'Adrénaline, un sympathicomimétique parfait, et sa potentialité vaso-constrictrice est plus importante que celle de l'Adrénaline. Elle est donc très hypertensive ; ses effets cardiaques ou métaboliques sont peu importants.

Sa potentialité vaso-constrictrice s'exerce dans tous les territoires, sauf les coronaires (où elle est dilatatrice) et les vaisseaux musculaires où elle a peu d'action.

II. — Cliniquement

Elle est administrée par voie intraveineuse dans une perfusion de sérum glucosé. Outre les indications en médecine et cardiologie (collapsus au cours des infarctus du myocarde, etc...) elle peut rapidement rétablir un collapsus dû à un excès de neuroleptiques ou à une hypertension crânienne décompensée.

Elle est d'emploi assez limité en pathologie vasculaire cérébrale.

III. — Action sur la circulation cérébrale

A) *Chez l'animal :*

Gottstein, par injection intraveineuse chez le chat, obtient un accroissement de la tension artérielle de 10 à 40 mm Hg ; le débit, parallèlement, est relevé de 20 à 60 %.

En perfusion intraveineuse, ce même auteur ne note aucun résultat intéressant.

Enfin, par voie intra-artérielle, il semble que, à fortes doses, on obtienne une vaso-dilatation, alors que, à plus faibles doses, la variation se fait plutôt dans le sens de la vasoconstriction.

B) *Chez l'homme :*

Les travaux de Moyer, de King, de Sensenbach montrent, par la méthode au protoxyde d'azote, une augmentation de la résistance vasculaire et concluent à l'existence d'une *action directe*, qui entraîne une diminution — assez peu importante d'ailleurs — du débit.

Gottstein, étudiant l'effet d'une *perfusion* intraveineuse, ne remarque aucune modification du débit. Par contre la résistance vasculaire cérébrale passe de 1,9 à 2,3 (et ceci est vraisemblablement significatif).

L'action de la Noradrénaline peut donc se résumer par une augmentation assez nette de la résistance vasculaire cérébrale.

EPHEDRINE

I. — Généralités

Sympathicomimétique imparfait dont l'action expérimentale et clinique se fait dans le sens d'une augmentation du débit cardiaque et de la résistance vasculaire périphérique, entraînant une élévation de la tension artérielle.

II. — Action clinique

On connaît son efficacité dans l'asthme et les manifestations allergiques, les syndromes vagotoniques en général et la maladie de Stokes-Adams.

Elle n'a pas d'application en pathologie cérébrale.

III. — Action sur la circulation cérébrale

Il n'y a pas, à notre connaissance, de travaux sur la circulation cérébrale humaine.

A) *Chez l'animal :*

Putnam et Ask-Upmark la considèrent comme vaso-constrictrice. Boukaert et Jourdan lui découvrent (1936) deux composantes, directe et indirecte, analogues à celles de l'adrénaline et Schmidt et Hendrix pensent qu'elle entraîne une vaso-dilatation cérébrale par vaso-constriction périphérique. C'est également l'opinion de Menge (1958), à la suite des travaux qu'il a effectués chez le chat, par la méthode thermoélectrique.

Gottstein [62] obtient, par injection intraveineuse chez le chat, une augmentation durable de la pression artérielle moyenne de 20 à 30 mm Hg. Le débit vertébral, dans tous les cas, est monté de 60 %, mais pendant une durée beaucoup plus brève.

Par injection intra-artérielle, il ne note aucun effet à doses faibles et, à doses plus fortes, il note une diminution passagère du débit. Il conclut que son action sur la circulation cérébrale est purement secondaire aux modifications tensionnelles.

Une association de Théophylline et d'Ephédrine (Périphérin en Allemagne) a été étudiée chez l'homme par Gottstein qui, dans 7 cas, ne trouve aucune modification appréciable du débit de la consommation d'oxygène et de la résistance vasculaire cérébrale.

EFFORTIL

I. — Généralités

Isolé dans la série des para et méta-oxyphényléthanolméthylamines, ce corps chimiquement voisin du Sympathol, se présente comme un vaso-presseur à action périphérique très marquée, ainsi que le démontrent les expériences de Unna sur l'oreille isolée du lapin et les extrémités du chien. Cet auteur conclut, non pas à une action sympatholytique, mais à une action directe sur la musculature vasculaire.

II. — Action clinique

Il entraîne une augmentation tensionnelle et est utilisé dans les collapsus et l'hypotension, avec augmentation marquée du débit cardiaque (de 50 à 163 % suivant les auteurs).

Il a pu être préconisé dans des perturbations de la circulation périphérique et cérébrale (Hildebrand et coll.; Reisner).

III. — Action sur la circulation cérébrale

A) *Chez l'animal :*

Gottstein [62], en injection intraveineuse (de 50 à 100 γ par kilo), note chez le chat une accélération de la fréquence cardiaque et une montée tensionnelle d'une durée de 3 à 5 minutes, de l'ordre de 15 à 40 mm Hg, qui entraîne, de façon passive et transitoire, une augmentation du débit de 20 à 50 %.

Par voie intra-artérielle (de 5 à 20 γ par kilo), pas d'action. Par contre, à plus fortes doses (30 γ par kilo), il obtient une vaso-constriction passagère qui provoque une diminution du débit.

B) *Chez l'homme :*

Chez 5 sujets soumis à une perfusion intraveineuse de 20 mg, on note une augmentation importante de la tension artérielle (en moyenne de 18 mm Hg), les valeurs du débit et de résistance vasculaire augmentant dans chaque cas, mais de façon non significative. La consommation d'oxygène reste constante.

Si, sur certains points, cette drogue semble avoir des effets voisins de ceux de la noradrénaline, elle semble cependant provoquer une augmentation du débit à la fois plus nette et plus constante.

SYNEPHRINE ou SYMPATHOL

I. — Généralités

Sympathicomimétique imparfait, moins puissant que l'Adrénaline, possédant des actions tonicardiaques, vasoconstritrice et légèrement hypertensive (P. Trendelenbourg, 1930).

II. — Action clinique

Bolt [17] a utilisé ce produit chez des sujets en collapsus ou présentant une hypotension dans le cadre d'une maladie infectieuse. Il obtient une forte élévation de la résistance vasculaire générale ; chez des sujets normaux, au contraire, il note une diminution de cette résistance.

Dans l'ensemble, cette drogue est moyennement hypertensive et a peu d'indications en pathologie vasculaire cérébrale.

III. — Action sur la circulation cérébrale

A) *Chez l'animal :*

M. et D. Schneider ont utilisé l'injection intraveineuse de Sympathol et obtenu, chez le chien, une forte augmentation de la pression artérielle et, parallèlement, un accroissement marqué du débit de l'artère carotide ; toutefois, cet

accroissement, moins fort que ne le voudrait l'élévation de pression, a permis aux auteurs de conclure à un rôle direct vaso-dilatateur.

Gottstein [62] note une augmentation du débit cérébral de 50 à 200 %, au niveau de la vertébrale du chat, après injection intraveineuse en même temps qu'une élévation tensionnelle : il conclut formellement à une action induite passivement par l'accroissement de la tension artérielle.

Par voie intra-artérielle, aucune action importante n'est notée, quelle que soit la dose utilisée.

En conclusion, le Sympathol paraît avoir une action très modérée et peut-être de sens vaso-constricteur, sur les vaisseaux cérébraux.

Son isomère, la *Néosynéphrine*, donc l'action clinique est connue dans les états d'hypotension, n'a fait, à notre connaissance, l'objet d'aucun travail en ce qui concerne son action sur la circulation cérébrale.

Drogues diverses

I. — LES ANESTHESIQUES

Les difficultés que rencontre l'étude de la circulation cérébrale sous anesthésie expliquent le peu de résultats publiés jusqu'à ce jour. L'emploi du N_2O, en particulier, complique la méthode ; la technique au Crypton 85 semble, par contre, compatible : c'est ce que préconise Sokoloff et nous avons, depuis peu, entrepris des études dans ce sens.

Dans l'état actuel des choses, il semble que les anesthésiques généraux les plus volatils dilatent les vaisseaux cérébraux [143]. Encore faut-il tenir compte de la dépression respiratoire secondaire qui peut, à elle seule, diminuer le débit.

a) Les propriétés vaso-dilatatrices du *diéthyléther* ont été démontrées par l'observation des vaisseaux piaux [40], par les techniques thermoélectriques chez le chat, où les changements observés se font en l'absence de modifications de pression et avant toute dépression respiratoire. On note parallèlement que l'éther entraîne une vaso-constriction réflexe dans le territoire extra-cérébral. Kety, chez l'homme [81] a noté, sous anesthésie à l'éther, une augmentation du débit sanguin cérébral de 20 % environ.

b) Le *cyclopropane* a des effets incertains. Il augmenterait le débit sanguin artériel du chien [8], mais il est vraisemblable qu'il s'agit d'une augmentation de la circulation extra-crânienne.

c) De même, le chloroforme, l'allobarbital sont donnés comme pouvant induire une dilatation cérébrale.

d) Les *Barbituriques* ont été étudiés à la fois chez les animaux et chez l'homme ; les résultats se contredisent, suivant le barbiturique, l'animal d'étude, la méthode de mesure.

Pour certains [41], le phénobarbital dilate les artères piales.

Pour d'autres [160], d'après les techniques aux thermocouples, le pentobarbital serait vaso-constricteur sur les vaisseaux spinaux.

Des études quantitatives récentes ont montré, aussi bien chez le singe par la méthode au bubble-flow-meter, que chez le chien, par la méthode au N_2O, un abaissement net du débit et des fonctions métaboliques cérébrales.

Chez l'homme, des barbituriques à doses suffisantes pour être sédatives, mais n'entraînant pas de perte de conscience, ne conditionnent pas de modification significative du débit ou de la consommation d'O_2. A l'opposé, à doses anesthésiantes on note sans conteste, une diminution majeure de la consommation d'O_2 ; par contre, les modifications du débit sont interprétées différemment par les auteurs (augmentées pour les uns, stables ou diminuées pour les autres). La résistance, cela va de soi, présente des fluctuations de sens opposé à celui du débit.

La diminution de la consommation d'O_2, dans l'anesthésie aux barbituriques et probablement aussi dans les autres types d'anesthésie, reflète la diminution de la demande en énergie oxydative qui suit la réduction de l'activité fonctionnelle.

De plus, il semble, d'après de récentes études sur le débit sanguin cérébral local [161], que les barbituriques réduisent l'activité fonctionnelle dans certains territoires électifs du cerveau (matière grise), et que les débits sanguins locaux, qui sont à l'état de veille à des taux différents, soient rendus uniformes à un niveau plus bas. Il est évidemment difficile de savoir si cet effet est la cause ou la conséquence de l'anesthésie.

En conclusion, à l'exception de l'éther, qui paraît avoir un effet vaso-dilatateur cérébral, les autres anesthésiques dans leur ensemble n'ont pas d'action directe et celle-ci est probablement secondaire aux effets qu'ils induisent sur la tension artérielle, sur le métabolisme cérébral et sur la tension des gaz respiratoires du sang.

II. — LES NARCOTIQUES

Qu'ils soient naturels ou synthétiques, ils apparaissent comme exerçant seulement une influence mineure sur la circulation sanguine et leurs effets, quand ils surviennent, sont probablement non directs, mais secondaires à leur action sur d'autres fonctions.

Les alcaloïdes de l'opium peuvent dilater certains secteurs du système nerveux. Les expériences chez le chat par la méthode thermoélectrique [41] montrent une augmentation du débit sanguin dans la moelle, mais pas au niveau de l'hypothalamus.

Chez l'homme, Abreu [1] n'a pas noté de modifications significatives après injection intra-musculaire de Morphine.

Au total, la Morphine et les autres narcotiques, même synthétiques, modifient peu la circulation cérébrale et, lorsqu'ils le font, c'est manifestement par l'intermédiaire d'une chute de la ventilation pulmonaire.

III. — L'ALCOOL ETHYLIQUE

Il entraîne d'évidence une vaso-dilatation périphérique. Thomas [167] note, chez le chat et le lapin anesthésiés, une dilatation temporaire des vaisseaux piaux, après injection intraveineuse ou intra-carotidienne. Des constatations dans le même sens, mais modérées, sont rapportées par Sohler et coll. [160], chez le chat et le singe.

Chez l'homme, des études quantitatives montrent à Battey, Fazekas [34], Hine [72], qu'une injection intraveineuse d'alcool entraînant une alcoolémie à 200 mg % avec léger état d'ébriété, ne modifie pas de façon sensible le débit, la consommation d'O_2 et les résistances vasculaires.

Par contre, dans les comas éthyliques, Battey et coll. [5] trouvent une consommation d'O_2 très réduite, malgré un débit augmenté par la chute de la résistance cérébro-vasculaire.

IV. — LES EXCITANTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Ils ont des effets variables suivant les doses et les résultats rapportés sont souvent contradictoires.

La *Strychnine* serait vaso-dilatatrice après application locale et vaso-dilatatrice après injection intraveineuse.

A doses convulsivantes, la *Picrotoxine*, le *Pentétrazol* n'auraient pas d'effets notables sur les artères piales, d'après Finesinger et coll. Pour Gibbs, au contraire, on note par la méthode thermoélectrique une augmentation du débit pendant la convulsion, suivie d'une chute à la période post-convulsive.

En réalité, le jugement porté sur l'action vasculaire de ces drogues est entaché de la part qui revient à l'asphyxie, lors de l'administration à doses convulsivantes.

Schmidt [30] a finalement résumé leur action : le débit sanguin et la consommation d'oxygène augmentent pendant les convulsions que produisent les drogues. Si la convulsion, aux mêmes doses, ne se produit pas, le débit et le métabolisme restent pratiquement inchangés : ce qui élimine toute action directe de la drogue sur les vaisseaux cérébraux.

V. — HORMONES

I. — Hormone thyroïdienne :

Il est logique de penser que l'excès d'hormone thyroïdienne entraîne, parallèlement à l'augmentation du débit cardiaque, des modifications hémodynamiques cérébrales.

Sokoloff, en effet, trouve dans l'hyperthyroïdie un débit élevé, qui revient à la normale après traitement. Sensenbach [146], sur la base de valeurs comparées avant et après traitement, confirme ce fait que les hyperthyroïdies augmentent le flux sanguin et que les hypothyroïdies le diminuent sans cependant que la consommation d'oxygène soit modifiée.

Cependant, tous les auteurs ne se rangent pas à cet avis et Stead et ses coll. [18] ne notent absolument aucune augmentation significative.

Scheinberg, en outre [132] bien que faisant état de diminution sensible au cours du myxœdème, ne retient pas pour valable une augmentation dans l'hyperthyroïdie. Il semble donc qu'en l'état actuel des choses, la question mérite d'être reprise.

II. — Insuline :

Même à des doses suffisantes pour provoquer une confusion ou un coma, elle ne modifie pas significativement la circulation cérébrale, tout en réduisant notablement le métabolisme. Ceci a été démontré chez l'homme, par la méthode thermoélectrique [26] et chez le singe par la technique du bubble-flow-meter.

Kety et coll., par la méthode au protoxyde, confirment ces résultats : l'insuline agit donc sur le métabolisme par le coma qu'elle détermine, mais n'a pas d'action sur le flot circulatoire cérébral.

III. — Hormones cortico-surrénales :

D'après les travaux de Sensenbach et coll. [148], portant sur l'action chez l'homme de la cortisone, aucune modification n'a été retenue en dehors des augmentations discrètes qui étaient la conséquence passive d'une majoration de la tension artérielle. Schieve et coll. pensent cependant qu'en dehors de l'effet tensionnel, un effet direct peut être obtenu, entraînant une légère réduction du débit sanguin du cerveau.

De même, est sans effet sur le débit cérébral, la désoxycorticostérone, d'après Bentinck [9].

IV. — Hormones génitales et leurs dérivés :

Le problème est loin d'être résolu ; pour Gordan et Adams [61], les jeunes adultes témoignant cliniquement d'une insuffisance de sécrétion gonadique ont un débit cérébral et une consommation d'oxygène élevés, comme on le rencontre chez l'enfant avant la puberté. Les auteurs suggèrent que c'est l'accroissement de ce taux hormonal à la période pubertaire qui réduit le flux et le métabolisme en oxygène du cerveau.

Cependant, nombre de stéroïdes inhibent, *in vitro*, la consommation d'oxygène et, d'autre part, le taux plus ou moins important de gonadotrophines hypophysaires pourrait jouer un rôle. La question apparaît en conclusion comme non élucidée, parce que complexe, et finalement d'assez peu d'intérêt.

V. — Hormones anté-hypophysaires :

Peu de travaux à rapporter en dehors de ceux de Baruk et coll. [6] : l'administration locale ou sous-cutanée d'extrait d'hypophyse antérieure est sans effet sur les vaisseaux superficiels du cortex du lapin : par voie intraveineuse, on obtiendrait une vaso-constriction et une réduction du volume cérébral.

VI. — Hormones post-hypophysaires :

Des travaux rapportant des résultats dus à l'observation directe, on peut retenir, malgré de nombreuses contradictions, que, dans l'ensemble, les extraits post-hypophysaires sont vaso-dilatateurs cérébraux et augmentent le débit.

Dans les travaux précis concernant des mesures au bubble-flow-meter ou aux thermocouples, règne une telle confusion qu'on ne saurait prendre parti.

Il semble bien cependant que ces discordances soient en rapport avec des modifications de la seule tension artérielle, ainsi que l'ont montré Sokoloff et Wagner et que les hormones post-hypophysaires aient une action directe minime, sinon nulle, sur la circulation cérébrale.

Au terme de cette longue énumération, quelques idées semblent devoir être dégagées :

1° Les médicaments dits vaso-constricteurs qui, apparemment, n'ont aucun rôle à jouer en pathologie vasculaire cérébrale — puisqu'on n'observe pratiquement pas d'augmentation pathologique du débit — peuvent cependant avoir l'intérêt, par leur action hypertensive, d'éviter certaines chutes de débit liées à une déficience circulatoire générale. Ils représentent *les rhéoanaleptiques par accroissement de pression* dans la classification de LAZORTHES et CAMPAN [102].

2° Les médicaments dits vaso-dilatateurs paraissent avoir, sur la circulation cérébrale, des actions très variables et, dans l'ensemble, minimes. Qui plus est, lorsque des augmentations du chiffre du débit sont notées, il est rare que la consommation d'oxygène (qui traduit d'une manière plus exacte l'activité métabolique du cerveau) soit parallèlement élevée. Ces drogues sont classées par LAZORTHES et CAMPAN comme *rhéoanaleptiques par diminution de la résistance.*

Leur efficacité toute relative doit nous faire prendre conscience du rôle modéré que peuvent jouer les traitements réputés vaso-dilatateurs que nous formulons quotidiennement. Parmi eux, cependant, certains produits comme la Papavérine, semblent avoir une action vaso-dilatatrice modeste mais constante, ce qui justifie sans doute leur emploi presque systématique dans les ischémies cérébrales. Nous apportons sur ce point au chapitre suivant notre contribution sur ce produit et nos résultats, qui concordent avec ceux publiés jusqu'à ce jour.

3° Un troisième groupe comprend les réducteurs du débit ou *rhéoleptiques cérébraux :* parmi eux, les ganglioplégiques, les neuroleptiques et les vaso-dilatateurs énergiques dont l'action hypotensive est telle qu'elle peut compromettre dans certaines conditions le débit cérébral. Leur emploi en thérapeutique générale doit donc tenir compte du fait qu'ils peuvent induire une ischémie cérébrale. Il nous a paru intéressant de vérifier cette proposition, en étudiant,

comme nous le rapportons au chapitre suivant, l'action du Caa 40 qui nous paraît être un des vaso-dilatateurs périphériques les plus actifs.

4° Enfin, un dernier groupe semble avoir donné des résultats contradictoires suivant les auteurs, suivant les doses et suivant les malades. Il nous a paru utile de verser à ce débat nos propres résultats, ce qui explique notre travail concernant l'action de la Raubasine et de l'Hydergine.

QUATRIEME PARTIE

Nos Travaux

Le recrutement important de la Clinique Neurologique en malades présentant une atteinte vasculaire, nous a permis de nous intéresser particulièrement à cette affection fréquente, sévère, dont la pathogénie reste obscure et la thérapeutique imparfaite. Aussi rapportons-nous notre point de vue sur l'étude du débit sanguin cérébral, dans les thromboses de la carotide d'une part, dans les stades évolutifs de la cérébrosclérose vers la démence artérielle d'autre part.

Par ailleurs, comme nous l'avons déjà annoncé, nous faisons état des résultats concernant l'action sur la circulation cérébrale, de la Raubasine, de la Papavérine, du Caa 40 et de l'Hydergine .

CHAPITRE PREMIER

I. — DETERMINATION DU DEBIT SANGUIN DANS PLUSIEURS ASPECTS DE LA MALADIE VASCULAIRE CEREBRALE

QUELQUES RESULTATS

Nous avons retenu de notre étude deux groupes de résultats représentant chacun un aspect du vaste problème de l'athérosclérose cérébrale.

A) Les thromboses de la carotide interne

La thrombose de l'artère carotide interne est une éventualité relativement fréquente, comme on le sait depuis que les artériographies sont pratiquées couramment, même chez les vasculaires. Il s'agit d'une situation évidemment très particulière sur le plan hémodynamique, d'une forme anatomoclinique bien définie qui devrait correspondre à un tableau assez uniforme ; il n'en est rien, derrière le même trouble, les comportements circulatoires peuvent différer profondément et aussi les manifestations cliniques, leur nature, leur sévérité.

I. — Nos résultats :

Nous avons pu explorer 12 malades présentant une thrombose de l'artère carotide interne (1 seul avait une thrombose bilatérale). La veine ponctionnée pour le débit a toujours été la veine jugulaire interne droite, quel que soit le côté de l'artère thrombosée (nous avons vérifié dans deux cas, par débits bilatéraux, que les chiffres obtenus

Tableau 8

THROMBOSES DE LA CAROTIDE (12 cas)

Nom	Age	Débit sanguin cérébral (cc/100 g/mn)	Différence A-V en O_2 (vol. %)	Consommation d'oxygène (cc/100 g/mn)	P.A.M. mm Hg	Résistance vasculaire cérébrale	Côté thrombosé	Remarques
Fl...	58	21,5	—	—	130	6,1	Droit	Hémiplégie gauche. Tr. du schéma corporel
Lo...	57	21,8	7,74	1,68	140	6,6	Gauche	Hémiparésie droite
Pe...	50	31	2,78	0,86	115	3,7	Gauche	Hémiplégie droite +aphasie
Ca...	62	39,5	3,08	1,5	110	2,7	Droit	Hémiplégie gauche
Ra...	53	24	4,85	1,1	125	5,2	Droit +Gauche	Thrombose bilatérale Revasc. postérieure
Al...	59	40,7	4,78	1,9	135	3,3	Droit	Hémiplégie gauche
Mi...	68	31,1	2,95	0,9	140	4,5	Gauche	Hémiplégie droite +aphasie
Ma...	65	29,6	8,26	2,3	105	3,5	Droit	Hémiparésie gauche Revasc. par côté opp.
Mo... (1	51	39,8	8,92	3,5	120	2,3	Droit	Hémiplégie gauche
Mo... (2	51	43,5	7,49	3,25	130	3	Droit	Hémiplégie gauche Amélioration clinique
Jo... (1)	55	25,42	6,94	1,75	115	4,6	Gauche	Hémiplégie droite +aphasie
Jo... (2)	55	35,3	5,68	1,97	120	3,4	Gauche	Hémiplégie droite Amélioration clinique
Moyennes	57	31,9	5,77	1,83	122	4		

des deux côtés étaient très voisins). Il faut rappeler que le débit mesuré n'est pas celui de l'hémisphère correspondant mais correspond à 100 g de cerveau pris dans son ensemble.

Le tableau ci-contre résume nos résultats.

II. — Commentaires :

Le débit sanguin cérébral est généralement très abaissé dans les thromboses de la carotide. On note plusieurs résultats entre 20 et 30 cc/100 g mn, parmi les plus bas que nous ayions observés sur l'ensemble de nos investigations. Ces débits sanguins peuvent être très bas alors que l'artériographie cérébrale montre une bonne suppléance apparente par le côté opposé, l'injection controlatérale opacifiant souvent de manière complète le réseau vasculaire des deux hémisphères : *cette suppléance déduite de l'angiographie ne signifie pas suppléance fonctionnelle. Mieux que l'angiographie, la mesure du débit cérébral rend compte de la situation précaire dans laquelle se trouvent ces sujets :* on conçoit qu'il suffise d'une perturbation hémodynamique minime, d'une baisse modérée de pression systémique par exemple, pour qu'une ischémie se développe dans un territoire irrigué à la limite du nécessaire.

La consommation d'oxygène est habituellement très basse, du fait de l'abaissement même du débit : les valeurs sont souvent inférieures à 2 cc/100 g/mn, la valeur moyenne de notre groupe se situe à 1,83 — ce qui correspond à un niveau que l'on observe habituellement chez des sujets très dégradés, cérébro-scléreux ou déments séniles. Il y a cependant deux types de malades qui apparaissent dans ce groupe : certains gardent une différence artério-veineuse dans les limites de la normale, entre 6 et 8 volumes % — ce qui leur permet de maintenir une consommation d'oxygène relativement satisfaisante. Ces cas correspondent à des malades tolérant à peu près bien leur thrombose, peu ou pas dégradés sur le plan intellectuel, ayant présenté un accident vasculaire ischémique à traduction clinique souvent limitée, qui régresse fréquemment pour une grande part. On pourrait considérer ces malades, qui gardent une possibilité d'extraction

convenable de l'oxygène, comme en état *d'insuffisance circulatoire cérébrale compensée ;* au contraire, la situation est beaucoup plus grave lorsque, à un débit sanguin abaissé, s'ajoute le fait redoutable d'une différence artério-veineuse pincée : la consommation d'oxygène est, bien entendu, effondrée (cas 3 - 5 - 7), et ces malades apparaissent habituellement très dégradés, à la limite de la démence, même si les signes déficitaires en foyers ne sont pas très importants. Une différence artérioveineuse en oxygène basse, malgré un débit bas, signifie une atteinte sévère du fonctionnement cérébral, puisque ce comportement est à l'inverse du comportement physiologique : le cerveau normal, dont le débit se trouve abaissé, compense par une extraction accrue de l'oxygène dans le sang disponible et la différence artério-veineuse augmente. La diminution de la différence artério-veineuse en oxygène, alors que le débit est bas, définit un état d'*insuffisance circulatoire cérébrale décompensée* et va généralement de pair avec un état cérébral grave ; elle nous paraît un élément de pronostic fâcheux.

B) Le débit cérébral du sujet âgé

Vieillissement, Cérébro-sclérose, Démence sénile

I. — Position du problème :

S'il est logique de penser que, pour le cerveau comme pour la plupart des organes, le vieillissement s'accompagne d'une diminution de l'activité circulatoire, l'accord est loin d'être fait sur ce point, d'après les bases expérimentales dont nous pouvons disposer. Le débit cérébral et la consommation d'oxygène diminuent-ils obligatoirement avec l'âge, dans quelle mesure cette diminution est-elle sous la dépendance de l'artério-sclérose, où s'arrête l'évolution normale et commence le fait pathologique ? Y a-t-il une diminution importante dans les cas extrêmes que représentent les démences séniles artériopathiques, voilà quelques questions majeures qui soulignent l'intérêt et l'importance de ce problème.

Les faits expérimentaux sont souvent contradictoires, en ce qui concerne l'abaissement éventuel du débit et de la consommation d'oxygène chez le sujet âgé : on conçoit d'ailleurs a priori des divergences par le fait des variations dans le recrutement des sujets explorés. Citons Shenkin et coll. [153], Schieve et Wilson [140], qui n'ont pas constaté de diminution appréciable, tandis que Scheinberg [130] signale une réduction du débit cérébral de 15 % dans le grand âge et que Fazekas [35] rapporte une diminution progressive avec le vieillissement : que penser en synthèse ?

— Chez l'enfant, le débit est élevé (supérieur à 100 cc/100 g/mn) et Kennedy [91] a rapporté récemment des consommations d'oxygène à 5 cc/100 g/mn chez des enfants de 5 à 10 ans. A partir de 15 à 20 ans [11], la valeur du débit s'établit autour des valeurs moyennes connues (50-55) et s'y maintient habituellement jusqu'à 50 ou 60 ans.

— Que deviennent débit et consommation d'oxygène par la suite ? On peut dire que, dans l'ensemble, ils s'abaissent l'un et l'autre progressivement avec l'âge. En

fait, il faut souligner que l'étude des cas individuels met en évidence des comportements très différents d'un sujet à l'autre.

Chez certains, ces valeurs peuvent rester dans les limites de la normale. C'est ce qu'ont constaté SCHIEVE et WILSON ; plus récemment, SOKOLOFF et coll. [96] ont trouvé, pour un groupe de sujets normaux soigneusement sélectionnés et dont la moyenne d'âge était de 71 ans, une consommation d'oxygène à 3,4 cc/100 g/mn (contre 3,5 pour des adultes jeunes). LASSEN, LANE et FEINBERG [97] ont constaté une faible réduction (9 %) de la consommation d'oxygène chez des sujets âgés, mais normaux, dont la moyenne d'âge était de 72 ans et d'autres [38] ont trouvé également la consommation d'oxygène subnormale chez des vieillards pratiquement centenaires.

Chez la plupart des sujets âgés on trouve cependant un débit abaissé et c'est chez eux qu'on rencontre les débits les plus bas.

L'échelle des débits cérébraux à 70 ans, dans le travail de BERNSMEIER [11], s'étend de 21 à 70 cc/100 g/mn. Il semble que tout dépende du degré d'artério-sclérose cérébrale, les divergences entre statistiques s'expliquant par la proportion variable d'artériosclèreux cérébraux qu'elles comportent, par la sévérité différente de cette cérébro-sclérose. En bref, si le débit est dans les limites assez étroites de la normale à l'âge moyen de la vie, l'éventail des possibilités évolutives s'élargit ensuite considérablement : il peut rester normal jusqu'à un âge fort avancé, mais plus souvent s'abaisse dans des proportions variables selon le degré de l'artériosclérose cérébrale.

Si l'on peut arriver à dégager ainsi une vue d'ensemble qui paraisse acceptable sur ce premier point, il reste difficile de répondre aux questions suivantes et de dire notamment s'il y a réellement un parallélisme entre le débit, la consommation d'oxygène, d'une part, la gravité et l'ancienneté de l'artériosclérose cérébrale d'autre part. On notera combien il est difficile d'ailleurs d'affirmer la réalité de cette artériosclérose cérébrale du vivant du malade et son degré de gravité est plus encore du domaine des hypothèses ; habituellement, la probabilité d'une artériosclérose cérébrale est une appré-

ciation formulée d'après la présentation clinique, l'existence d'une athérosclérose concomitante des artères périphériques, parfois plus objectivement en apparence d'après les constatations angiographiques ou l'existence d'un ou plusieurs accidents ischémiques du cerveau dans les antécédents.

On ne s'étonnera donc pas d'un certain défaut de corrélation possible entre les faits biologiques et les degrés cliniques appréciés aussi subjectivement. Toutefois, dans des cadres peut-être mieux délimités, comme ceux de la démence sénile artériopathique — autant qu'on puisse encore une fois affirmer cette pathogénie — des problèmes supplémentaires se posent : l'altération des fonctions intellectuelles correspond-elle à une diminution plus importante du débit sanguin et de la consommation d'oxygène surtout ? Freyan et coll. [49] n'ont pas trouvé de différence significative à cet égard entre un groupe de déments séniles et un groupe d'artérioscléreux cérébraux non déments. Fazekas [35] arrive sensiblement aux mêmes constatations, tandis que Lassen [100] a pu établir une relation nette entre la consommation d'oxygène et le degré d'altération des tests de niveau : la consommation d'oxygène est de 3,6-3,2 chez des sujets normaux et s'abaisse progressivement à 2,8-1,6 chez les déments.

On voit donc combien ces importants problèmes ont suscité l'intérêt et combien, malgré tout, les réponses restent souvent divergentes.

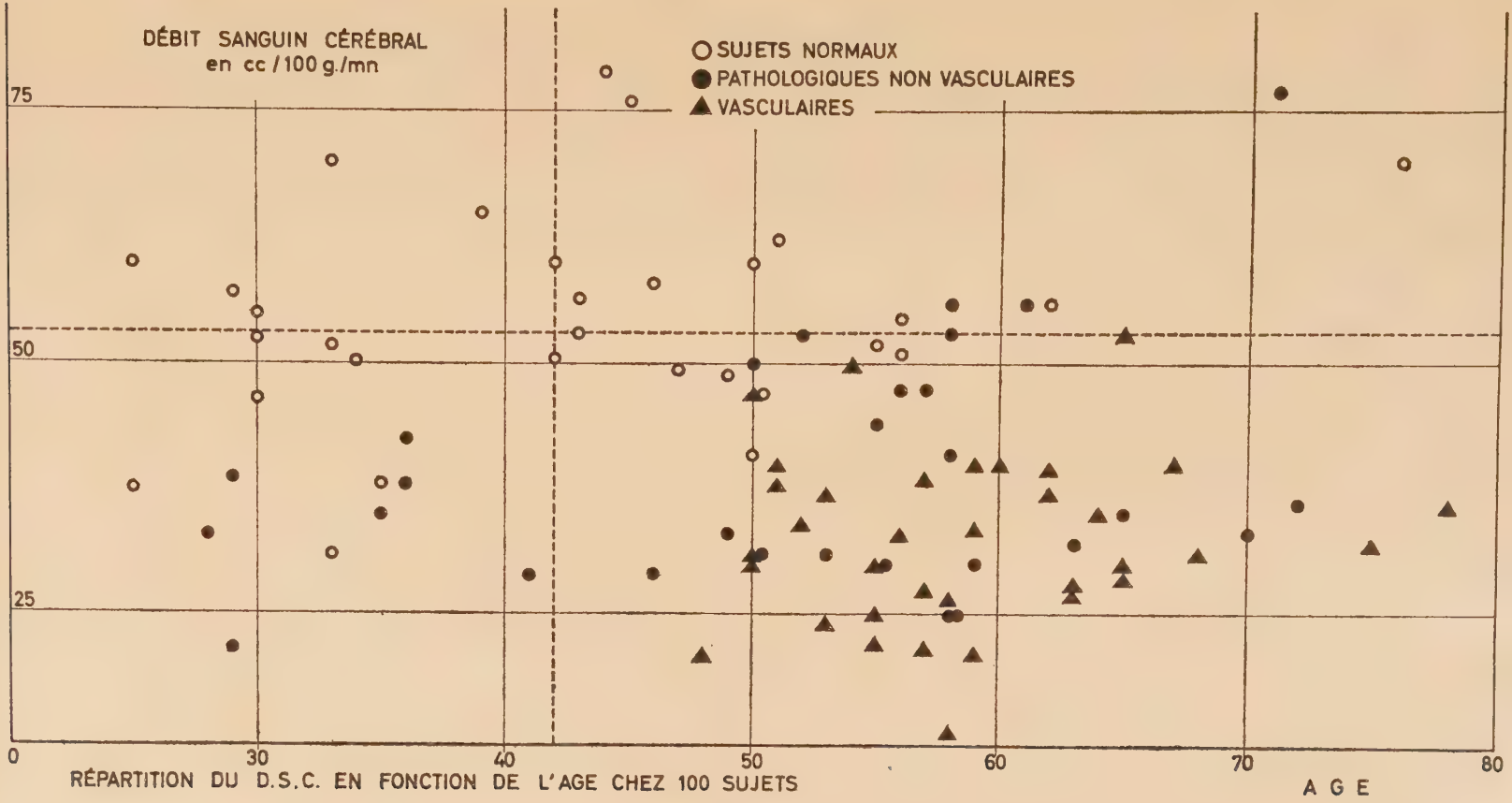
DÉBIT SANGUIN CÉRÉBRAL
en cc / 100 g./mn
SUJETS NORMAUX
PATHOLOGIQUES NON VASCULAIRES
VASCULAIRES
75
50
25
0
30
40
50
60
70
80
RÉPARTITION DU D.S.C. EN FONCTION DE L'AGE CHEZ 100 SUJETS
A G E

FIGURE 3

II. — Nos résultats :

1) La figure (3) schématise nos résultats chez 100 sujets, en fonction de l'âge. On a tenté une classification séparant les sujets normaux, les sujets présentant une anomalie cérébrale a priori non liée à l'artériosclérose, et les sujets probablement artérioscléreux cérébraux. On s'aperçoit qu'entre 50 et 75 ans, la majorité des sujets (dans notre recrutement) peut être considérée comme présentant une artériosclérose cérébrale et que la plupart des débits se situent nettement au-dessous de la valeur normale de notre statistique, figurée par un trait interrompu au niveau de 53 cc/100 g/mn. L'artériosclérose cérébrale entraîne une diminution généralement nette du débit sanguin cérébral. Par contre, un certain nombre de sujets (faible dans notre statistique, mais qui peut être plus élevé dans un recrutement différent) garde un débit tout à fait normal, au-dessus de 50 cc/100 g/mn ; nous avons même un sujet de 76 ans, avec un débit de 70 cc/100 g/mn, qui correspondait d'ailleurs à un état psychique et somatique remarquablement bien conservés.

Bien entendu, l'artériosclérose n'est pas la seule cause d'abaissement du débit, et avant 45 ans plusieurs résultats aussi diminués figurent sur le graphique, correspondant par exemple à des oligophrénies par encéphalopathies, des comitialités graves, des états démentiels non vasculaires, etc...

Dans notre étude, pour 34 sujets présentant des signes d'artériosclérose cérébrale de gravité variable, et dont la moyenne d'âge était de 58 ans, le débit cérébral est de 36,3 cc pour 100 g par minute (contre 53,3 chez le sujet normal, soit une diminution de 34 %) ; la consommation d'oxygène est de 2,23 cc/100 g/mn (contre 3,34 chez le sujet normal, soit une diminution de 32 %) et la résistance vasculaire cérébrale est à 3,18 (contre 2,02 chez le sujet normal, soit une augmentation de 57 %) (*voir tableau* 9).

2) *Evolution du débit et de la consommation d'oxygène selon le degré de l'artériosclérose.*

Nous avons tenté un clivage de nos sujets artério-scléreux en trois groupes et notre classification rejoint pratiquement celle qui a été utilisée par la plupart des auteurs qui

se sont attachés à ce problème ; tous soulignent la relative imprécision de ces répartitions, les critères choisis étant purement cliniques et parfois insuffisamment nets. Cette classification semble tout de même aboutir à l'isolement effectif de groupes cliniquement différents qui paraissent bien correspondre à une gravité croissante de l'artériosclérose cérébrale. Le tableau 9 mesure nos résultats.

Tableau 9

	Nombre	Age	Débit cc/100 g /mn	Différence A-V vol. %	Cons. O_2 cc/100 g /mn	P.A.M. mm Hg	Résist. vascul.
Normaux	25	42,3	53,3	6,43	3,34	104	2,02
V+	9	57,3	45,8	6,53	2,99	117	2,95
V++	12	55,7	36,2	6,99	2,53	118	3,25
V+++	13	61,2	29,9	4,93	1,47	115	4,03
Ensemb. des vasculaires	34	58,2	36,3	6,15	2,23	116	3,18

Débit sanguin, consommation d'oxygène et résistance vasculaire chez des sujets artérioscléreux cérébraux, selon la gravité clinique.

— Le groupe V+ correspond à des sujets (9) considérés comme artérioscléreux (artériose périphérique, signes cliniques d'accompagnement, aspect du fond d'œil, etc...), mais ne présentant pas de manifestation cérébrale majeure, en dehors parfois d'un certain degré d'involution : la moyenne d'âge est de 57 ans, le débit est à 45,8 cc, la consommation d'oxygène est à 2,99 cc/100 g/mn, la résistance vasculaire cérébrale à 2,95.

— Le groupe V++ correspond à 12 sujets avec le même contexte d'artériose mais ayant présenté, plus ou moins longtemps auparavant, plusieurs mois à plusieurs semaines, un accident vasculaire cérébral du type ramollissement, avec des séquelles motrices d'importance variable : ceci donne donc à ce groupe une individualité indiscutable. La moyenne d'âge est de 55 ans, le débit sanguin cérébral à 36,2 cc. La consommation d'oxygène est de 2,53 cc/100 g/mn, la résistance vasculaire cérébrale à 3,25.

— Le Groupe V+++ comprend 13 malades vasculaires présentant un déficit intellectuel caractérisé, état démentiel ou assimilé. La moyenne d'âge est de 61 ans, le débit est de 29,9 cc/100 g/mn. La consommation d'oxygène est de 1,47 cc/100 g/mn, la résistance vasculaire cérébrale est à 4,03.

Tableau 10

COMPARAISON — PAR LA METHODE DU « t DE STUDENT » —
DES GROUPES V+, V++, V+++ ENTRE EUX

Effectif	V+ 9					V++ 12					V+++ 13				
	Débit	(A-V) O_2	Cons. O_2	P.A.M.	R.	Débit	(A-V) O_2	Cons. O_2	P.A.M.	R.	Débit	(A-V) O_2	Cons. O_2	P.A.M.	R.
Moyenne	44,76	6,64	3,13	117,70	2,84	36,54	6,95	2,53	117,92	3,20	30,36	5,33	1,55	115,38	4,04
Ecart-type	13,77	2,06	1,40	17,52	0,99	3,83	2,45	0,83	9,64	0,47	8,14	2,09	0,54	12,49	0,97
Erreur standard de la moyenne	4,59	0,69	0,47	5,84	0,33	1,11	0,70	0,24	2,78	0,14	2,26	0,60	0,15	3,47	0,27

VALEUR DE « t »

	Débit	(A-V) O_2	Cons. O_2	P.A.M.	R.
V+/V++	1,98	0,31	1,23	0,02	1,11
V+/V+++	3,09**	1,43	3,60**	0,38	2,83*
V++/V+++	2,39*	1,74	3,42**	0,57	2,72*

* significatif à 5 %
** significatif à 1 %

COMMENTAIRE POUR V+/V++ 1,98

Résultat non strictement significatif, au seuil de 5 %, mais très près de l'être, la valeur critique au seuil de 5 % étant 2,09.
(Probabilité d'avoir $t > 1{,}98$ avec 19 degrés de liberté : 6 %.)

On constate donc la diminution progressive de la valeur moyenne du débit et de la consommation d'oxygène dans ces trois catégories d'artério-scléreux de gravité croissante.

On a porté sur le tableau 10 les comparaisons statistiques concernant ces 3 groupes. Il apparaît que la différence V+/V++, bien que statistiquement non significative est cependant bien près de l'être.

Cependant, par l'attention portée aux cas particuliers, on doit nuancer cette constatation statistique :

a) *L'abaissement du débit* et même de la consommation d'oxygène n'est pas en rapport obligatoire avec la gravité de l'artériosclérose cérébrale et de l'atteinte clinique. Plusieurs malades, dans notre étude, ont des débits sanguins inférieurs à 35 cc/100 g/mn, sans présenter pour cela un déficit intellectuel cliniquement patent, ou des troubles neurologiques en foyers. Il est probable que leur fragilité est plus grande, notamment vis-à-vis des chutes tensionnelles, comme l'expérience clinique permet de le constater, mais la notion d'un débit franchement bas ne permet pas de classer le malade dans une catégorie de gravité, ni surtout d'établir un pronostic.

b) *L'abaissement de la consommation d'oxygène* est plus important, mais n'a pas non plus de valeur formelle. Certes, il y a abaissement de la valeur moyenne dans les trois groupes de sévérité croissante (respectivement 2,99 - 2,53 et 1,47 cc/100 g/mn). Mais il faut noter que, dans le détail des cas particuliers, la valeur de la consommation d'oxygène, comme celle du débit, n'est pas en rapport direct avec l'importance des troubles cliniques : nous avons comme Fazekas [35] et beaucoup d'autres, trouvé des consommations d'oxygène aussi basses que 1,3 ou 1,5, sans qu'il s'agisse d'une démence, sans qu'il y ait même d'altération intellectuelle cliniquement évidente (seuls les tests de niveau mettent en évidence un degré variable de détérioration — de manière constante il est vrai).

Le problème très discuté a été de savoir précisément si la consommation d'oxygène était franchement plus basse lorsqu'il y avait, chez les scléreux cérébraux, un affaissement

intellectuel important, en pratique, un état de démence artériopathique : Fazekas le nie, trouvant une consommation moyenne d'oxygène de 2,00 cc/100 g/mn chez les déments artériopathiques et de 2,2 cc — soit bien comparable — chez des vasculaires cérébraux intellectuellement normaux. Une étude mieux critiquée de Lassen [96] établit un rapport plus précis entre le degré de détérioration et l'abaissement de la consommation d'oxygène. Notre travail met également en évidence, dans l'ensemble, des valeurs remarquablement basses de la consommation d'oxygène chez les déments vasculaires : mais il n'y a pas relation directe de cause à effet, une consommation d'oxygène très abaissée n'implique pas et n'est pas automatiquement liée, à une dégradation intellectuelle de niveau démentiel.

Dans l'ensemble, le facteur de gravité qui nous paraît le plus significatif est l'abaissement de la différence artério-veineuse en oxygène, c'est-à-dire de la capacité d'extraction de l'oxygène. Nous retrouvons ici une notion déjà donnée en ce qui concernait les thromboses de la carotide : *quand un cerveau, soumis à une perfusion réduite, non seulement n'est pas capable d'extraire du sang disponible une quantité accrue d'oxygène, mais ne peut même pas maintenir normale une différence artério-veineuse, qui, au contraire, se trouve fortement abaissée, il témoigne par là qu'il est gravement lésé et que ses mécanismes biologiques essentiels sont sérieusement compromis.*

En pratique, la plupart des malades vasculaires à débit abaissé, autour de 35 cc/100 g/mn, conservent une extraction normale de l'oxygène, une différence artério-veineuse égale ou même supérieure à 6-7 volumes %. Un certain nombre a même des chiffres de différence artério-veineuse atteignant 8 à 9 volumes % (ou plus), ce qui semble traduire un effort de compensation analogue à celui du cerveau sain. A ce stade, il peut y avoir un déficit localisé, mais il n'y a pas de dégradation intellectuelle sévère. Le groupe de malades qui, malgré un débit bas, a une différence artério-veineuse en oxygène pincée, jusqu'à des valeurs de 4 volumes %, ou moins (2,5 à 3 volumes % dans plusieurs cas), est dans une situation toujours grave. Bien entendu, la consommation d'oxygène de ce cerveau est très basse, ce qui

n'est pas suffisant, nous l'avons vu, pour définir absolument un stade de gravité : mais il est vérifié que ces malades à différence artério-veineuse en oxygène basse, ont un pronostic rapproché toujours fâcheux, et sont habituellement à un stade d'affaissement démentiel plus ou moins caractérisé. C'est un véritable stade d'insuffisance circulatoire décompensée.

Notre hypothèse, qui guide les travaux actuellement en cours, est donc qu'il s'agit d'un stade avancé et grave de l'artério-sclérose cérébrale : celle-ci commence par diminuer le débit, la consommation d'oxygène étant maintenue à un niveau valable parce que la capacité d'extraction de l'oxygène reste bonne. Puis, la capacité d'extraction de l'oxygène diminuant le débit et la différence artério-veineuse en oxygène sont tous deux abaissés. Nous vérifions actuellement la chronologie de ce processus de dégradation et essayons de préciser la possibilité, conservée ou non par le cerveau des vasculaires, d'extraire davantage d'oxygène si le débit est artificiellement abaissé (par hyperpnée notamment) : cette difficulté d'extraction de l'oxygène pourrait bien évoluer parallèlement à la sévérité de l'artériosclérose et constituer un facteur intéressant de classification et de pronostic. On peut se demander si cette perte de la capacité d'extraire plus d'oxygène est la conséquence directe d'un déficit persistant de la perfusion sanguine aboutissant à une altération progressive du métabolisme cérébral, ou s'il faut l'association d'un autre facteur métabolique à cette insuffisance circulatoire.

On constatera, sur la figure 4, pour illustrer notre hypothèse, que dans le groupe V+++ la consommation cérébrale d'oxygène est beaucoup plus nettement abaissée que dans les groupes précédents. Jusque-là, elle s'abaisse approximativement dans les mêmes proportions que le débit : dans le troisième groupe, on observe une nette discontinuité, mise en évidence par la différence de niveau entre les représentations graphiques du débit et de la consommation d'oxygène. D'autre part, en se rapportant au tableau 9, on constatera que, dans les groupes V+ et V++, la différence artério-veineuse se maintient en moyenne légèrement au-dessus de la valeur normale qui est de 6,43 volumes %.

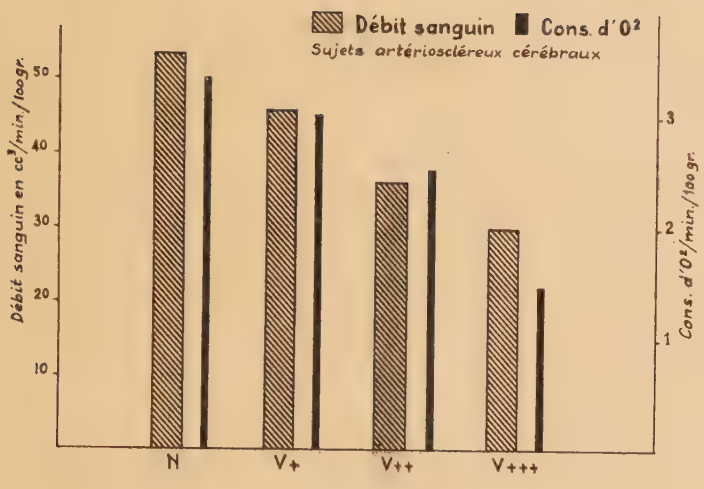

FIGURE 4

Dans le troisième groupe, celui des états démentiels et assimilés, cette différence artério-veineuse tombe à 4,93 volumes % au lieu de 6,99 dans le groupe précédent. L'effondrement de la différence artério-veineuse en oxygène, qui peut descendre au-dessous de 3 volumes %, est un signe incontestable de gravité et nous paraît constituer un élément assuré de mauvais pronostic.

CHAPITRE II

Étude Pharmacodynamique sur la Circulation Cérébrale :

La Raubasine
La Papavérine
Le Duvadilan
L' Hydergine

I. — LA RAUBASINE (1)

I. — Généralités

Isolée par Popelak en 1953 des alcaloïdes de la Rauwolfia (et sans doute déjà découverte en 1931 par les chercheurs indiens S. et R. Siddiqui, sous le nom de Ajmalicine), la Raubasine est un delta-yohimbine dont la formule développée est proche de celle de la Yohimbine. Si, comme celle-ci, elle est un vaso-dilatateur périphérique, elle semble en différer par une action favorisante sur la circulation cérébrale, que ne possède pas la Yohimbine.

Parmi les alcaloïdes de la Rauwolfia, elle s'oppose par son action sympatholytique et adrénolytique à la Réserpine d'action plus sédative. Kroneberg et Achelis ont précisé son mode d'action sur l'organe isolé du lapin et du cobaye, et sur la pression sanguine du chat et du chien. Sur l'oreille isolée et perfusée du lapin, la Raubasine entraîne une augmentation de débit, d'autant plus nette que les vaisseaux ont été préalablement soumis à l'action de l'adrénaline.

Chez le chien anesthésié, une injection intra-veineuse entraîne une augmentation du débit de l'artère fémorale, sans perturbations majeures de la T.A.

II. — Action clinique

Des travaux pratiqués par Knoll (Munich), par Von Frankenstein (Brême) et, en France, par Lian, puis Bertrand, se dégage l'idée que la Raubasine est tolérée de façon excellente, même à fortes doses (30 mg par jour) et qu'elle a une action favorable (dans 50 à 80 % des cas) sur les troubles circulatoires périphériques et un peu moindre (50 % des cas) sur les troubles coronariens.

En outre, tous les auteurs sont d'accord pour noter un incontestable effet de stimulation sur les troubles cliniques de la cérébro-sclérose, en particulier sur le comportement psycho-affectif, psycho-moteur et intellectuel.

Ces constatations cliniques nous ont incité à envisager les modifications circulatoires cérébrales que la Raubasine pouvait entraîner et qui ont été, par ailleurs, rapportées dans le travail que Deguise (1962) a consacré à cette drogue [27].

III. — Action sur la circulation cérébrale

A) *Chez l'animal :*

Gottstein [62] expérimente sur 6 chats, qu'il soumet à l'injection intraveineuse de 0,1 mg par kilo de Raubasine. Il note une chute brutale de la tension artérielle qui s'accompagne d'une chute proportionnelle et concomitante du débit de l'artère vertébrale. Ces phénomènes sont rapidement compensés par un accroissement du débit qui dépasse très vite 20 à 30 % des valeurs initiales, pour revenir finalement à l'état antérieur, en moins d'une à deux minutes, L'injection est suivie d'une tachycardie importante, de durée variable, mais qui ne joue pas un rôle majeur dans le déterminisme de l'augmentation du débit.

Par ailleurs, cet auteur a également injecté, chez le chat, une dose de 0,01 à 0,02 mg par kilo dans l'artère vertébrale (cette dose est sans effet par voie intraveineuse). Il note une augmentation du débit de 20 à 30 % pendant une à trois minutes, alors que la pression artérielle et la fréquence cardiaque sont restées inchangées. Il conclut, de ces résultats, qu'il ne faut pas s'attendre à une augmentation du débit cérébral de l'homme par l'injection intraveineuse de Raubasine — ce qu'il vérifie expérimentalement.

B) *Chez l'homme :*

a) *Travaux antérieurs.*

Gottstein pratique donc 5 mesures de débits successifs chez l'homme, après injection de 6 mg de Raubasine. Les moyennes des résultats s'établissent ainsi :

— le débit passe de 60,5 à 56 cc/mn/100 g ;

— la différence $(A\text{-}V)O_2$ reste inchangée, de 6,2 à 6,4 volumes % ;

— la consommation d'oxygène reste inchangée de 3,71 à 3,63 cc/mn/100 g ;

— la résistance vasculaire cérébrale passe de 1,97 à 1,77.

Aucun de ces résultats n'est statistiquement significatif.

b) *Nos travaux.*

Nos déterminations portent sur 5 malades vasculaires, à débit initialement abaissé (moyenne de débit : 38,2 cc/mn/100 g). Deux malades ont eu un accident brutal, thrombose carotidienne et thrombose sylvienne, les trois autres ont un « climat » vasculaire certain mais sans signes neurologiques majeurs.

L'âge moyen de ces sujets est de 53,8 ans.

Contrairement à nos autres expérimentations, les mesures comparatives ont été effectuées à 8 jours de distance pendant lesquels les malades ont subi une cure quotidienne de 20 mg de Raubasine *per os* (*).

Nous n'avons observé aucune accident d'intolérance digestive ou rénale ; la tension artérielle s'est peu modifiée dans l'ensemble. Nous rapportons les résultats de ces mesures sur le tableau ci-dessous.

Tableau 11

	Age	Débit en c/mn/100 g		D. (A-V) O_2		Cons. O_2		P.A.M.		Résistance vasculaire	
		avant	après	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
... .	52	34,8	36	6,4	6,6	2,23	2,37	115	110	3,4	3,05
.....	59	38,7	37,7	9,8	7,2	3,79	2,71	105	105	2,6	2,6
... .	49	37,0	30,2	7,8	9,5	2,88	2,87	120	115	3,2	3,8
... .	61	40,6	42,2	5,1	5,8	2,07	2,45	95	90	2,2	2,1
... .	48	40	41,5	8	7	3,2	2,9	105	95	2,6	2,2
oyennes :	53,8	38,2	37,5	7,4	7,2	2,83	2,66	108	103	2,8	2,75

CONCLUSION

Il apparaît, à la lecture du tableau, que la Raubasine, administrée par voie orale, n'a aucune influence mesurable sur la vascularisation cérébrale. Ces résultats rejoignent donc ceux des auteurs allemands concernant l'action de la Raubasine par voie intraveineuse.

(*) Une expérimentation concernant la Raubasine injectable est en cours.

2) LA PAPAVERINE

I. — Généralités

Isolée par Munck en 1848 parmi les alcaloïdes de l'opium, la Papavérine possède des propriétés vaso-dilatatrices par action relaxante sur toute la musculature lisse.

II. — Action clinique

L'action de la Papavérine en pathologie vasculaire cérébrale semble justifiée par son emploi universel. Russak et Zohmann (1948) la préconisent pour les angio-spasmes cérébraux. Lereboulet note son inocuité et son action antispasmodique cérébrale. Beaucoup d'auteurs cependant notent son inefficacité : Mainzer [110] ne lui attribue aucun succès dans les accidents vasculaires récents. De même, Hangarter [67] qui lui préfère l'Euphyline, Reisner [124], etc...

Certains auteurs, Cooper et Morello (1953), Descuns (1957), préconisent la voie intra-artérielle, que Pratési et coll. (1949) déconseillent. Il est vraisemblable cependant, d'après les travaux cités plus haut, qu'elle devrait aboutir à des effets significatifs.

Dans l'ensemble cependant, tous les cliniciens reconnaissent à la Papavérine, en matière de pathologie vasculaire cérébrale, une action peut-être inégale, mais en tout cas certaine.

III. — Action sur la circulation cérébrale

Il est admis par tous les auteurs qu'elle dilate les vaisseaux cérébraux. Ceci a pu être affirmé par les méthodes directes d'observation au hublot, ou les contrôles thermoélectriques (Glüber et Roberts, 1926 ; Schneider, 1934). Par ailleurs, des modifications angiographiques ont été notées après injection intraveineuse de la Papavérine (Pratési, Lazorthes et coll.) ou intra-carotidienne (Pratési). L'action semble indépendante de modifications générales, puisque, dans l'ensemble, la Papavérine semble accélérer le débit, alors que la tension artérielle subit une certaine chute.

En ce qui concerne les mesures de débits, de nombreux auteurs s'y sont attachés, aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

A) *Chez l'animal :*

Gottstein [62], en injectant par voie intraveineuse 0,1 à 0,5 mg de Papavérine par kilo de poids, fait monter le débit vertébral du chat de 50 à 80 %, pour une ou deux minutes, ceci malgré une chute concomitante de la tension artérielle, qui se relève d'ailleurs rapidement, au bout de une à deux minutes.

Par voie intra-artérielle (Gottstein), elle apparaît chez l'animal comme le plus puissant des vaso-dilatateurs, puisque, avec des doses allant de 1/16e à 1/2 mg par kilo, il a été noté, dans la presque totalité des cas, une augmentation du débit d'en moyenne 200 %, qui s'estompe en 4 à 10 minutes.

Des effets aussi importants n'ont jamais été observés avec une autre drogue.

B) *Chez l'homme :*

a) *Travaux antérieurs :*

D'après Gottstein [62] :

— la perfusion intraveineuse de 8 cg de Papavérine n'entraîne pas de modifications statistiques du débit, malgré une augmentation certaine des chiffres (de 55,6 à 61,5) ;

— la consommation d'oxygène reste inchangée (de 3,28 à 3,29) ;

— la tension artérielle est peu modifiée.

C'est à de semblables résultats qu'aboutissent Scheinberg [137] et Schenkin [152].

La perfusion intra-carotidienne a été pratiquée par Gottstein [62], chez 12 sujets vasculaires, à la dose de 2 à 4 mg par minute. Les résultats concordent bien avec l'expérimentation animale :

— le débit sanguin passe de 46,8 à 62,1 ;

— la différence artério-veineuse en oxygène passe de 6,2 à 4,8 ;

— la consommation d'oxygène reste constante ;

— la résistance vasculaire est abaissée de 2,4 à 1,7.

b) *Nos travaux :*

Nous avons entrepris la vérification de l'action de la Papavérine sur le débit sanguin cérébral, par deux mesures successives chez un même sujet, à trente minutes d'intervalle.

Comme pour l'Hydergine, nous avons effectué ces mesures chez des sujets d'âge moyen (moyenne d'âge : 52 ans), et dans l'ensemble porteurs de lésions vasculaires.

Sur nos 6 malades, 4 étaient des vasculaires patents (antécédents d'hémiplégie relativement récents), l'un était un « petit vasculaire » (n° 5), l'autre était sûrement indemne de toute lésion vasculaire (n° 2, 35 ans, comitial caractériel), mais avait cependant un débit de base abaissé.

La dose (12 cg dilués dans 60 cc de sérum glucosé) a été injectée par voie intraveineuse, et la durée de la perfusion a été de 30 minutes : la perfusion a débuté 15 minutes avant le deuxième débit et s'est achevée en même temps que lui.

1) Sur le tableau 12 nous rapportons le détail des chiffres.

2) Sur le tableau 13 sont présentés les moyennes, l'écart-type et l'erreur standard.

3) Sur le tableau 14 sont présentées, sur le plan statistique, les comparaisons avant-après.

4) La figure 5 rend compte, sous forme graphique, des modifications induites par la drogue.

Tableau 12

DEBITS SUCCESSIFS FAITS SOUS PAPAVERINE

Nom - Prénom	Age	Débit		Diff. (A-V) O_2		Cons. O_2		P.A.M.		Résistance	
		Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(1) J... F...	55	25,42	25,45	6,94	5,85	1,75	1,48	115	110	4,4	4,2
(2) G... E...	35	38,2	59,8	7,66	6,18	2,92	3,70	90	90	2,3	1,5
(3) B... F...	62	36,8	49,7	8,50	8	3,12	3,97	105	105	2,8	2,01
(4) D... P...	53	30,2	51,4	10,47	8,17	3,14	4,16	115	115	3,8	2,25
(5) De s... M...	50	60,5	45,1	6,77	5,83	4,09	2,63	95	110	1,5	2,4
(6) L... C...	59	30	42,4	4,35	6,61	1,30	2,80	80	85	2,66	2

Tableau 13

MOYENNE, ECART-TYPE ET ERREUR STANDARD CONCERNANT LES DEBITS COMPARES AVANT ET APRES PAPAVERINE

	Débit		Diff. (A-V) O_2		Cons. O_2		P.A.M.		Résistance	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Moyenne	36,85	45,64	7,44	6,77	2,72	3,12	100	102,5	2,91	2,39
Ecart-type S	12,51	11,56	2,03	1,06	1,02	1,01	14,14	12,14	1,04	0,94
Erreur Standard de la moyenne $S/\sqrt{n}$	5,10	4,72	0,83	0,43	0,42	0,42	5,77	4,96	0,43	0,38

Tableau 14

COMPARAISON AVANT-APRES

	Débit	D (A-V) O_2	Cons. O_2	P.A.M.	Résistance
Moyenne des différences	8,788	0,675	— 0,403	— 2,50	0,517
Ecart-type	14,21	1,56	1,08	6,93	0,82
T. de Student	1,52	1,05	— 0,914	— 0,88	1,55

Aucune de ces valeurs de t n'est significative au seuil de 5 %.

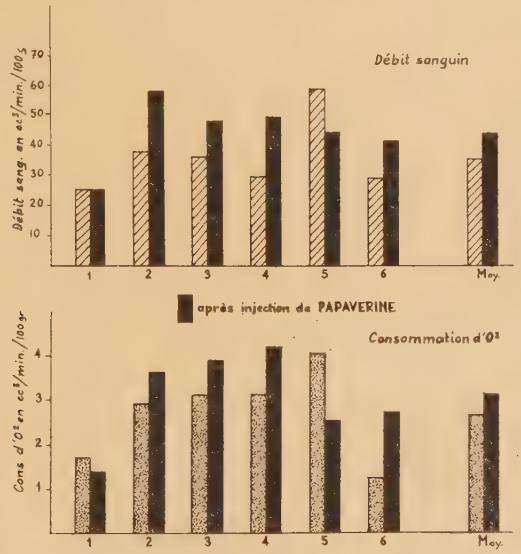

FIG. 5. — Représentation graphique des modifications du débit et de la consommation d'oxygène induites par la Papavérine.

CONCLUSION

Bien que les résultats exposés n'atteignent pas de signification statistique, il ressort de ces quelques cas que la Papavérine est susceptible, au moins dans certaines conditions, d'avoir une influence nette sur le débit cérébral (1). Ceci rejoint bien les opinions de la majorité des auteurs qui, malgré les réserves que l'étude statistique impose, considèrent encore la Papavérine comme un dilatateur valable des vaisseaux cérébraux. Aussi, son utilisation dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux récents, ou dans la cérébrosclérose chronique, nous paraît-elle justifiée.

(1) De plus, il est évident que notre nombre de cas est trop faible pour que la réponse statistique ait une valeur absolue.

3) LE DUVADILAN (Caa 40)

I. — Généralités

Dans la série des oxy-éphédrines, a été récemment isolé un dérivé susceptible d'engendrer chez l'animal une forte vaso-dilatation. Brucke et coll. trouvèrent, après injection de Duvadilan, une dilatation des coronaires du chien et des vaisseaux de l'oreille du lapin préalablement soumis à l'action de l'Adrénaline. Cet auteur, sur la foi de cette expérimentation, propose l'emploi clinique de cette drogue dans les perturbations du débit périphérique chez l'homme.

II. — Action clinique

Sur le plan clinique, en effet des résultats très valables peuvent être retenus dans le traitement des troubles vasculaires périphériques ; l'intensité de ces résultats est nettement supérieure à celle provoquée par d'autres produits [76]. Ces faits ne sont contestés par personne.

A notre connaissance, aucune étude clinique n'a été faite concernant l'action du Duvadilan sur la circulation cérébrale.

III. — Action sur la circulation cérébrale

A) *Chez l'animal :*

Gottstein [62], chez le chat, injecte par voie intraveineuse 200 à 600 γ de Duvadilan par kilo, et note une chute brutale, mais vite compensée, de la T.A. Le débit vertébral chute, au début proportionnellement à la chute de pression pour revenir rapidement à son niveau antérieur. De toute façon, il n'est pas, dans l'ensemble, modifié.

L'injection intra-artérielle, chez le chat, pratiquée par le même auteur, entraîne une augmentation temporaire du débit vertébral de 20 à 30 %.

B) *Chez l'homme :*

a) *Travaux antérieurs :*

Gloning et Klausberger [59], à la Clinique Neurologique de Vienne, étudient chez le patient anesthésié les modifications des vaisseaux cérébraux, grâce à l'angiographie filmée avant et après l'injection de 5 mg de Duvadilan intraveineux. Ils notent une diminution du temps de passage du produit de contraste, et ceci, de façon constante, chez trois cérébro-scléreux, de façon inégale chez les autres sujets (normaux ou traumatisés crâniens).

Gottstein [62] a étudié 5 débits successifs après injection intraveineuse de 20 mg de Duvadilan.

Les valeurs du débit passent de 58,1 à 55,8 cc/100 g/mn.

La consommation d'oxygène reste constante à 3,4 cc/100 g/mn.

La résistance vasculaire reste inchangée.

Ces chiffres, on le voit, n'apportent aucune modification significative et ne confirment pas les données des auteurs Viennois.

b) *Nos travaux :*

Nous avons vérifié l'action du Duvadilan sur le débit sanguin cérébral, par deux mesures successives chez un même sujet, à 30 minutes d'intervalle. Nous rapportons 5 cas, dont la moyenne d'âge est de 55 ans. parmi lesquels figurent un sujet normal et 4 malades vasculaires.

La dose était de 20 mg (deux ampoules diluées dans 50 cc de sérum glucosé) et a été injectée, par voie intraveineuse, pendant une durée de 30 minutes environ. La perfusion a débuté 15 minutes avant le deuxième débit, et s'est achevée en même temps que lui. Comme dans tous nos protocoles, la tension artérielle, le pouls, et les réactions du sujet, étaient notés toutes les minutes. Dans tous les cas, nous avons assisté à une chute de la pression artérielle, ainsi que le précise le tableau 15. Cependant, il nous est apparu que la tension chutait très vite, pendant les premières minutes de

Tableau 15

DEBITS SUCCESSIFS FAITS SOUS DUVADILAN

Nom - Prénom	Age	Débit		Diff. (A-V) O_2		Cons. O_2		P.A.M.		Résistance		
		Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	
P... P...	57	47,7	40,0	6,08	6,45	2,90	2,58	110	95	2,2	2,3	N
I... C...	59	33,5	33,5	9,27	8,93	3,1	3	130	95	3,9	2,8	V++
P... J...	50	33,6	34,6	7,30	6,82	2,4	2,3	115	100	3,3	2,8	V+++
V... N...	55	48,1	43,8	4,12	4,38	1,9	1,9	140	130	2,9	2,9	V+
B... C...	56	45,6	47,4	7,28	7,12	3,3	3,5	115	95	2,5	2,0	V+
Moyennes	55,4	41,7	39,8	6,81	6,74	2,7	2,6	122	103	2,9	2,5	

l'administration (ce qui correspond, sans doute, à une vasodilatation périphérique intense), pour revenir, en quelques minutes, à un chiffre stable mais toujours inférieur, pendant toute la durée de la perfusion, au chiffre de base.

Le commentaire du tableau 15 ne fait apparaître aucune modification du débit (il y a une baisse légère, mais elle est non significative) et de la consommation d'oxygène. Par contre la pression artérielle moyenne a sensiblement diminué et la résistance vasculaire s'est également abaissée.

Il apparaît donc que le Duvadilan n'a sur la circulation cérébrale, aucune action directe, et que son emploi, à titre de dilatateur périphérique, doit être toujours nuancé et surveillé, car la chute tensionnelle peut, temporairement, compromettre un débit cérébral aux limites de l'efficience.

4) L'HYDERGINE

I. — Généralités

Depuis les études de Dale, les alcaloïdes de l'ergot ont toujours présenté un grand intérêt pharmacologique. Stoli a montré que l'alcaloïde principal, l'ergotoxine, n'est pas un corps unique, mais associe ergocornine, ergochristine et ergokryptine. L'Hydergine est une préparation contenant, à parties égales, ces trois corps sous forme de di-hydrodérivés : ainsi, par cette modification, l'Hydergine a-t-elle perdu la plus grande part des propriétés lissotoniques de l'ergotoxine. ainsi que sa toxicité.

Elle est une drogue inhibitrice des centres vaso-moteurs, et adrénosympathicolytique.

II. — Action clinique

L'action de l'Hydergine semble se fonder sur des travaux sérieux et des résultats unanimement admis. Soit par voie orale, soit par voie parentérale, elle améliore, sur le plan subjectif, les signes de la maladie vasculaire ou hypertensive en général.

Elle semble avoir également un effet intéressant dans l'hypertension (soit que l'on veuille modérer une hypertension artérielle chronique, soit que l'on veuille faire chuter une poussée tensionnelle dangereuse). A cet égard, l'association avec la Procaïne (Lazorthes) semble potentialiser ces effets, et peut être utilisée dans un ictus par hémorragie cérébrale.

Elle peut parallèlement être conseillée dans les foyers de ramollissement (Hadorne et Stricki, Géraud), à condition de contrôler son rôle hypotenseur. Ainsi, « l'Hydergine paraît être le seul vaso-dilatateur également indiqué dans l'hémorragie et dans le thrombose » (Lazorthes).

III. — Action sur la circulation cérébrale

A) *Chez l'animal :*

1) Déjà les dérivés de l'ergot avaient été l'objet de travaux :

— le tartrate d'ergotamine (Gynergène) était capable de prévenir un degré mineur de constriction piale induit par une excitation électrique du sympathique cervical chez le chat [46] ;

— l'ergotoxine :

- en injection intraveineuse chez le chat normalisait les vaso-constrictions observées normalement par stimulation du sympathique cervical et augmentait le flot hypothalamique mesuré au thermocouple [142] ;
- en injection intra-carotidienne, elle entraînait des effets variables sur le cortex pariétal et les muscles extra-crâniens du chat. (De petites doses augmentent le flot, de grosses doses le diminuent.)

Dumke et Schmidt [30], mesurant le débit au « bubble-flow-meter » chez le singe anesthésié, ne notent cependant pas de modifications sensibles du débit.

2) Les di-hydrodérivés et l'Hydergine montrent, dans toutes les expérimentations, des résultats plus constants.

Scheinerder et Kiemens (1951) notent, chez le chien anesthésié, que l'injection intraveineuse d'Hydergine augmente le débit cérébral, artificiellement abaissé par hyperventilation.

Rothlin, Taescher, Cerletti (1952) notent que l'injection intraveineuse chez le chien et le chat abaisse notablement la résistance cérébro-vasculaire.

L'injection intraveineuse chez le chat cependant [62] n'entraîne pas d'action appréciable sur le débit cérébral mesuré au bubble-flow-meter, sauf dans les quelques cas où il existe transitoirement une poussée tensionnelle ; le débit augmente alors parallèlement à elle et décroît rapidement.

Par contre, l'injection intra-artérielle [62], à la dose de 50 à 80 γ par kilo (GOTTSTEIN) a conduit chaque fois à une augmentation du débit cérébral de 80 à 150 %, sans modification sensible de la pression artérielle. (Nous verrons que ces résultats obtenus chez le chat ne concordent pas avec des résultats donnés par le même auteur, concernant l'homme. ceci étant peut-être dû à des différences de doses.)

B) *Chez l'homme :*

a) *Travaux antérieurs :*

La di-hydroergocornine a été expérimentée chez l'homme (SCHMIDT) et le débit a été vérifié avant et après injection par la méthode du protoxyde d'azote.

Chez des sujets normaux, le débit n'a pas été influencé (de 60 cc/100 g/mn à 55), non plus que la D(A-V) O_2, passée de 3,8 à 3,5, cependant que la résistance vasculaire était très légèrement abaissée.

Aux mêmes conclusions arrivent HAFKENSCHIEL et coll.

Des études de débits comparés sous Hydergine ont été faites par Mc CALL et TAYLOR [109] au cours de la toxémie gravidique. Ils ne notent pas de modifications en dehors d'un abaissement relatif de la résistance cérébro-vasculaire.

GOTTSTEIN [62] rapporte le résultat de la perfusion intraveineuse de 0,6 mg d'Hydergine chez 13 sujets, dont le débit initial est *normal* (55,4 cc/100 g/mn). Il ne note aucune modification sensible du débit ni de la consommation d'oxygène ; seule peut être retenue une légère diminution de la résistance.

Sur ces 13 sujets, les 5 premiers étaient normotendus, les 8 suivants hypertendus ; la différence initiale des chiffres tensionnels n'a pas paru à GOTTSTEIN modifier les réponses.

Cet auteur a également entrepris une mesure de débit après perfusion intra-carotidienne. (On a noté plus haut que, chez le chat, il avait mis en évidence de fortes augmentations du débit dans ces mêmes conditions.)

La dose injectée en perfusion intra-carotidienne régulière au moyen d'une « Motorspritze » a été de 0,3 mg. Cette dose a été bien supportée : la tension artérielle et la résistance vasculaire ont été peu atteintes, et les chiffres de débit sont restés rigoureusement semblables.

Heyck [69] (1961) apporte une contribution importante au problème de l'Hydergine et ses résultats sont en contradiction — au moins apparente — avec ceux des autres auteurs avant lui, et rejoignent — nous y reviendrons — les nôtres.

Son étude porte sur 43 malades, et les mesures sont faites suivant la méthode de Kety et Schmidt. Les valeurs normales qui étalonnent sa méthode (débit : 53,7 cc/100 g/mn) sont exactement superposables à celles de Kety et Schmidt, unaninement admises.

Le premier groupe de sujets (30 malades) a été soumis à un contrôle de débit avant et après perfusion intraveineuse d'hydergine. L'injection était de 0,3 à 0,6 mg (1 à 2 ampoules) dans la veine jugulaire interne. Les malades présentaient pour la plupart une sclérose vasculaire cérébrale notable. Certains étaient hypertendus.

Les comparaisons font ressortir :

— pour une diminution moyenne de la P.A. de 11 %,

— un abaissement de 20 % de la résistance cérébro-vasculaire,

— et une augmentation de 28 % du débit sanguin cérébral ;

— la consommation d'oxygène a été peu modifiée.

Tous ces chiffres sont statistiquement valables au seuil de 0,1 %.

Le deuxième groupe de sujets comportait 13 malades, tous artério-scléreux et présentant des signes cliniques évidents de souffrance cérébrale ; leur débit de base était nettement abaissé et leur résistance vasculaire très augmentée.

Ces 13 malades ont reçu quotidiennement 2 ampoules d'Hydergine, pendant une période allant de 5 à 41 jours et le débit a été vérifié avant et après la cure prolongée.

Les comparaisons font ressortir :

— un abaissement relatif de la P.A. moyenne de 7 % ;

— une diminution de la résistance vasculaire de 39 % ;

— une augmentation du débit sanguin de 61 % ;

— une augmentation de la consommation d'oxygène de + 44 %.

De l'étude de tous ces cas, l'auteur tire les conclusions suivantes :

— Si les valeurs du débit de départ se situent dans les limites physiologiques, l'Hydergine ne les modifie pratiquement pas.

— Par contre, si les valeurs initiales sont anormales (élevées ou abaissées), l'Hydergine tend à les normaliser, et apparaît finalement comme un régulateur puissant du métabolisme cérébral. Nous reviendrons dans la discussion sur ce point.

b) *Nos travaux :*

a) *Matériel d'étude :*

La discordance entre certains résultats expérimentaux et l'action indubitable chez les vasculaires de l'Hydergine, sur le plan clinique, devait nous inciter à pratiquer chez des sujets artérioscléreux, des mesures de débit avant et après perfusion intraveineuse d'Hydergine.

Nous rapportons ici les résultats concernant 18 malades ; sur ces 18 malades :

— 15 sont des « vasculaires » authentiques ;

Sujets ayant des signes cliniques périphériques de vascularite avec anomalies du F.O. ; ou par ailleurs présentant des séquelles d'un ictus récent ou lointain ; quelques-uns sont hypertendus, d'autres l'ont été ; il y a, dans ce groupe, deux thromboses carotidiennes et une démence artériopathique.

— 2 ne sont pas des vasculaires, et peuvent être considérés comme normaux sur le plan circulatoire cérébral ;

— 1 présente un état confuso-démentiel avec atrophie ventriculaire par atteinte parenchymateuse primitive, sans atteinte vasculaire, mais son débit de base est abaissé.

La moyenne d'âge de ces malades est de 52 ans.

b) *Technique :*

Nous avons pratiqué, pour tous ces malades, deux débits successifs à 30 minutes d'intervalle.

Quinze minutes après la fin du premier débit (de référence) était mise en place une perfusion de 60 cc de sérum glucosé, contenant 3 ampoules (0,9 mg) d'Hydergine.

La deuxième mesure du débit était commencée 15 minutes après le début de la perfusion, soit 30 minutes après la fin de la première mesure, temps largement nécessaire à l'élimination absolue du Crypton radioactif : le rythme de la perfusion était réglé pour que le second débit et la perfusion s'achèvent en même temps.

Dès la mise en place de la perfusion, la T.A. était contrôlée toutes les deux minutes, les réactions du malade notées.

Incidents :

Nous n'en avons observé aucun de sérieux ; dans un cas seulement, le malade a signalé une impression de malaise, avec pâleur et sudation. Ceci correspondait à une chute rapide de la T.A. de 17-9 à 7-4 ; l'arrêt momentané de la perfusion a permis le rétablissement antérieur du chiffre, sans le secours d'une thérapeutique hypertensive. L'expérience a été reprise sans nouvelle difficulté.

La tension artérielle a subi, dans l'ensemble, une diminution légère, ainsi qu'en témoignent les chiffres moyens (P.A.M. de 118,33 mm/Hg à 109,17 mm/Hg).

Le pouls a été noté discrètement accéléré.

Le rythme respiratoire est resté inchangé.

Sur le plan subjectif, les malades n'ont accusé aucune différence entre les deux mesures successives.

Tableau 16

DETAIL DES RESULTATS AVANT ET APRES PERFUSION D'HYDERGINE

Nom - Prénom	Age	Débit		Diff. (A-V) O_2		Cons. O_2		P.A.M.		Résistance		Diagnostic
		Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	
M... G...	51	39,8	58,2	8,92	8,66	3,54	5,04	120	140	3	2,4	V++
O... L...	56	32,8	45,3	4,09	5,1	1,34	2,30	105	90	3,18	2	V++
de V...	58	25,7	35,4	8,45	5,58	2,17	1,97	110	105	4	2,4	V++
S...	50	47,3	48,9	7,68	6,72	3,63	3,29	110	85	2,3	2,1	N V
M... S...	75	31,7	40	4,32	4,96	1,36	1,98	105	90	3	2,25	V+++
R...	63	27,2	33	8,33	7,64	2,26	2,47	145	140	5,3	4,2	V++
B... E...	50	31,1	43	8,20	8,24	2,55	3,54	90	85	2,9	2	N V
D...	65	28,6	29,4	6,02	6,04	1,72	1,77	125	90	4,3	3,1	N V
L... M...	57	21,8	37,4	7,74	7,40	1,68	2,17	125	140	5,6	3,6	V+++
O...	52	18,2	35,1	10,32	8,70	1,88	3,05	105	80	6	2,3	V+++
R...	58	26,4	40,1	7,43	7,81	2,01	3,13	95	90	3,5	2,2	V+
B... J...	57	38,4	42,4	6,36	6,62	2,44	2,80	120	120	3,1	2,5	V++
A... P...	59	21,4	33,6	2,26	5,31	0,48	1,78	125	115	5,7	3,4	V++
M... E...	50	47,5	56,3	5,81	6,19	2,75	3,48	125	115	2,6	2,05	V+
J ... F...	48	20,9	35,1	6,85	4,84	1,43	1,70	105	105	5	3	V++
M... B...	51	62,3	73,1	3,65	3,05	2,27	2,22	110	95	1,7	1,3	V+
M... L...	54	50	56,3	5,49	4,75	2,74	2,67	175	155	3,5	2,7	V+
T ... A...	55	30,3	55,2	8,26	4,37	2,50	2,51	125	125	4,1	2,27	V+

V $\begin{matrix}+\\++\\+++\end{matrix}$ = Cérébroscléreux classés suivant la gravité de l'atteinte clinique.

N V = Non vasculaires.

c) *Résultats :*

Nous donnons ici un premier tableau, comprenant les 18 cas, avec le détail des mesures (tableau 16).

Parallèlement, nous avons dressé un schéma des modifications du débit et de la consommation d'oxygène pour chaque couple de mesures, l'ensemble de cette figure faisant mieux saisir le sens et l'intensité des modifications apportées par la drogue (figure 6).

Sur le plan des moyennes et de l'interprétation statistique, les résultats sont rapportés sur les tableaux 17 et 18.

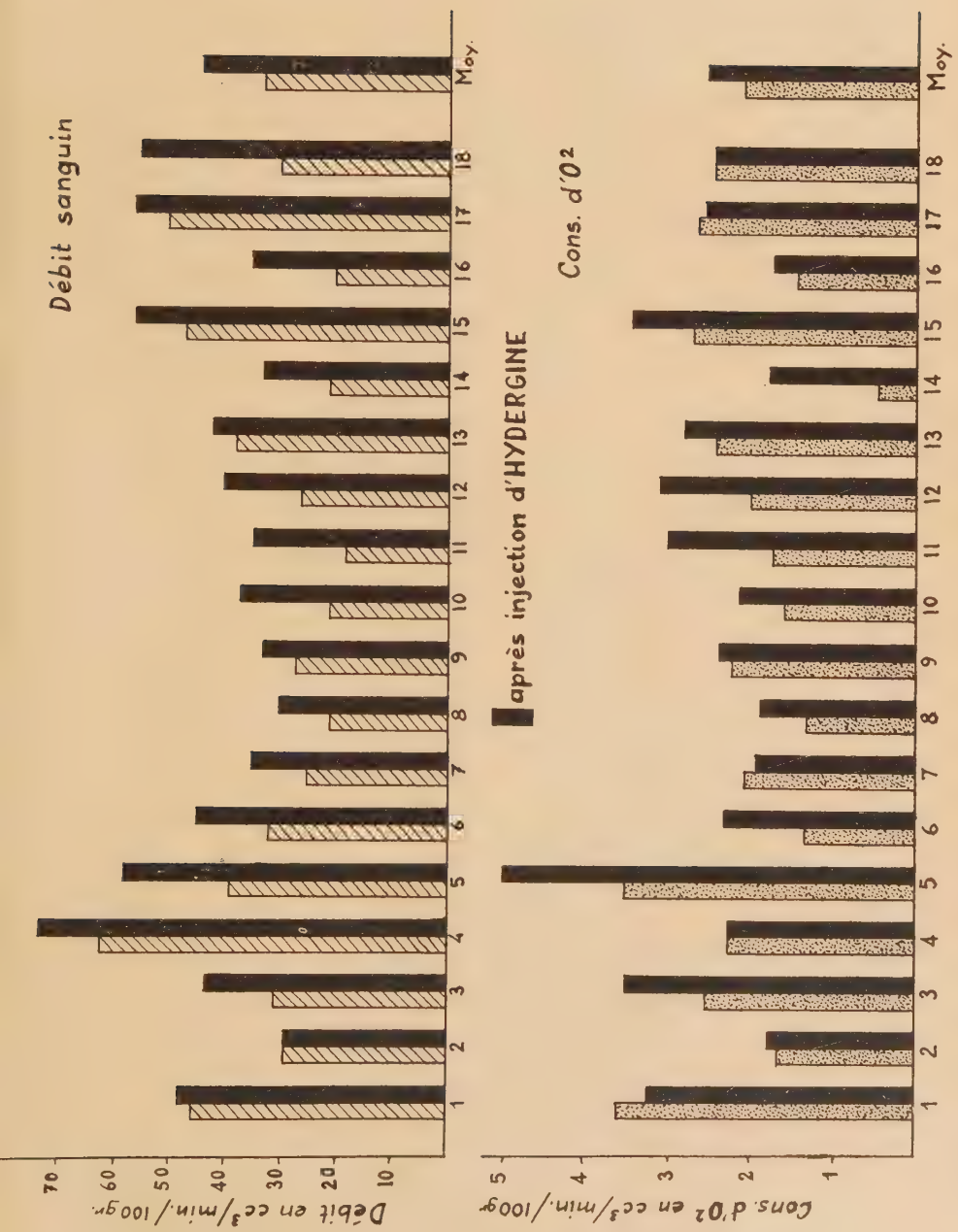

FIG. 6. — Représentation graphique des résultats

Tableau 17 (Nombre de cas : 18)

MOYENNE, ECART-TYPE ET ERREUR STANDARD DES RESULTATS CONCERNANT L'HYDERGINE

	Débit		Diff. (A-V) O_2		Cons. O_2		P.A.M.		Résistance	
	Avant 1	Après 2	Avant 3	Après 4	Avant 5	Après 6	Avant 7	Après 8	Avant 9	Après 10
Moyenne m	33,41	44,32	6,68	6,22	2,15	2,66	118,33	109,17	3,82	2,54
Ecart-type S.	11,94	11,51	2,11	1,61	0,78	0,84	19,17	23,15	1,26	0,69
Erreur standard de la moyenne $S/\sqrt{n}$	2,81	2,71	0,49	0,38	0,18	0,20	4,52	5,46	0,30	0,16

Tableau 18

COMPARAISONS AVANT-APRES ET SIGNIFICATION STATISTIQUE

	Débit	D. (A-V) O_2	Cons. O_2	P.A.M.	Résistance
Moyenne des différences	— 10,91	0,456	— 0,507	9,167	1,28
Ecart-type	6,09	1,53	0,564	14,47	0,856
T. de Student	7,58	1,27	3,81	2,69	6,34
Valeurs critiques pour t (pour v = 17) seuil 5 % : 2,110 seuil 1 % : 2,898	Très significatif	Non significatif	Très significatif	Significatif	Très significatif

Commentaires :

Les résultats rapportés font apparaître, sur les mesures globales, une augmentation très significative du débit (de 33,41 à 41,32), de la consommation d'oxygène (de 2,15 à 2,66) et une diminution de la résistance vasculaire (abaissée de 3,82 à 2,54). L'Hydergine apparaît donc indiscutablement comme un vaso-dilatateur des artères cérébrales.

a) *Le débit :*

L'analyse détaillée de chacun des cas montre que, toujours, il y a eu une augmentaion du débit.

L'augmentation moyenne — statistiquement valable — est en outre une augmentation constante. En effet, si, dans de nombreux cas, pris inviduellement, l'accroissement du flux n'a aucune signification, du moins, dans aucun cas ne notons-nous la moindre diminution.

En outre, il apparaît que l'augmentation la plus franche porte sur les 15 malades vasculaires, les 3 autres cas ayant différemment réagi. Il est assez remarquable, en effet, de constater que les deux seuls débits qui n'aient pas été modifiés correspondent à des sujets manifestement non vasculaires.

b) *La consommation d'oxygène :*

Ce n'est pas le moindre intérêt de ces résultats que de montrer une augmentation très significative de la consommation d'oxygène. L'augmentation du flux n'est, en effet, qu'un aspect du métabolisme cérébral.

Or, on sait qu'il existe, chez le sujet normal, une sorte de balancement entre débit et différence artério-veineuse, de sorte qu'une augmentation du premier entraîne une diminution de la seconde ; ainsi la consommation d'oxygène, reflet de l'activité cellulaire, reste à peu près inchangée. Ceci a été vérifié en particulier sous l'influence du CO_2 (cf. plus haut).

Or, dans nos tableaux, on note parallèlement à l'accroissement du flux, un accroissement, un peu moindre certes, de la différence artério-veineuse, de sorte que la consommation d'oxygène est augmentée dans des proportions statistiquement très significatives.

c) *L'intérêt doctrinal :*

Notre expérience sur ces 18 cas nous conduit de plus à noter, outre un aspect quantitatif dans la comparaison des résultats, un aspect qualitatif.

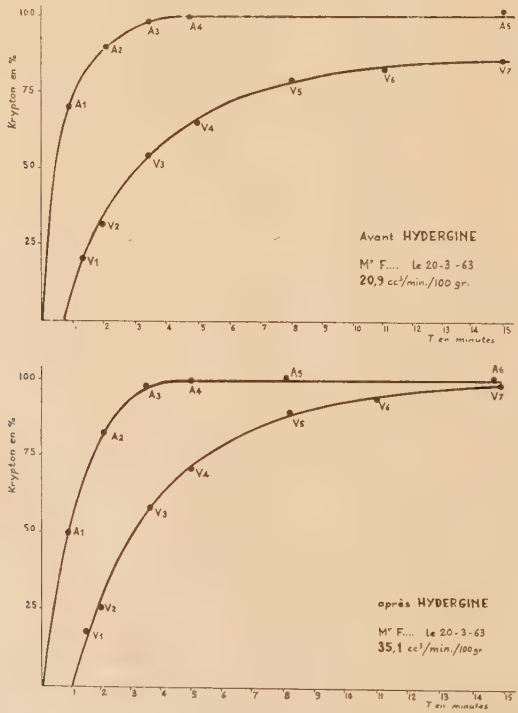

Fig. 2. — Modification de la courbe veineuse par une action pharmacodynamique.

La comparaison des courbes successives montre, en effet, la plupart du temps que, si la surface se réduit par diminution des différences artério-veineuses en Crypton, les modifications portent essentiellement sur la fin de la courbe (cf. figure 2).

A) Ceci nous a servi à démontrer, dans notre première partie, qu'un écart artério-veineux à 14 minutes ne signifiait pas forcément contamination extra-cérébrale, et que chez le vasculaire à débit bas, un tel aspect était loin d'être rare. Nous n'y insisterons pas.

B) Ceci tend peut-être à prouver que la courbe est le reflet de plusieurs secteurs vasculaires et que la modification pharmacodynamique permet justement une meilleure circulation dans des territoires distaux davantage atteints par le processus pathologique.

Que penser de la discordance de ces résultats avec ceux rapportés par d'autres auteurs ? Nous avons vu, en effet, que Schmidt, Mc Call et Taylor, Bernsmeier et Gottstein n'apportaient patiquement pas de résultats positifs.

Un argument nous semble de poids : toutes les mesures ont été pratiquées chez des sujets soit normaux, soit hypertendus, mais en tout cas non cérébro-scléreux et dont le débit initial se situe dans des limites normales.

Rappelons, en effet, les modifications notées par divers auteurs :

Gottstein, sur 13 malades normaux :

— Débit initial (moyenne) : 55,4 cc/100 g/mn ;

— Débit après perfusion I.V. (moyenne) : 55,3 cc/100 g/mn.

Mc Call et Taylor :

— Débit initial : 56 cc/100 g/mn ;

— Débit après perfusion I.V. : 55 cc/100 g/mn.

Si, par contre, on regarde l'important travail de Heyck, on note, nous l'avons dit, une augmentation de 28 % du débit, mais chez des sujets dont les signes cliniques de vascularite étaient appuyés sur un débit de référence à 45,6 cc.

Notre opinion concorde donc avec celle de cet auteur en ce qui concerne le rôle vaso-dilatateur cérébral de l'Hydergine, et le fait que cette drogue soit capable d'augmenter le débit sanguin dans des proportions notables, *suivant l'état initial du sujet.*

Par contre, nous ne souscrivons pas à ce fait que l'Hydergine « abaisse le débit, quand celui-ci est élevé », car nous ne pensons pas qu'il existe des débits pathologiquement élevés dans le cadre de la maladie vasculaire ou hypertensive.

(Dans l'hypertension artérielle, en particulier, nous avons trouvé, comme Williams et Lennox, comme Kety et Schmidt, des chiffres rigoureusement dans les limites de la normale.)

Il apparaît donc — et ceci est fondamental en pharmacodynamie — que des réponses différentes peuvent être enregistrées suivant le lot des sujets soumis à l'expérimentation : l'action d'une drogue peut être nulle chez des sujets normaux et devenir positive sur un organisme malade.

Mécanisme :

Le mécanisme de l'action de l'Hydergine peut se faire :
— soit par action sur les centres vaso-moteurs ;
— soit par action sympatholytique.

L'action sympatholytique peut se heurter à cet argument déjà formulé dans notre deuxième partie, à savoir : que le système sympathique n'exerce, à l'état normal, qu'une influence réduite sur la tonicité vasculaire cérébrale. Cependant, à l'appui de cette action et confirmant, s'il en était besoin, la différence d'efficacité en fonction de l'état antérieur du malade, rappelons les travaux déjà cités de Linden qui note une nette augmentation du débit et de la consommation d'oxygène, après blocage ganglionnaire sympathique, chez des malades dont la résistance vasculaire est supérieure à 3,5.

En conclusion, l'Hydergine apparaît comme un vaso-dilatateur puissant chez les malades atteints de lésions vasculaires cérébrales — au moins lorsqu'il y a augmentation de la résistance cérébro-vasculaire.

Son action se doublant d'une augmentation de la consommation d'oxygène, on conçoit les incidences thérapeutiques qui en découlent dans la maladie vasculaire.

Conclusion

Nous avons mis au point et utilisé une technique de détermination du débit sanguin cérébral par le Crypton 85.

Dans la première partie de notre travail, nous avons rappelé l'évolution des idées en matière de circulation cérébrale, les étapes de la détermination du débit sanguin cérébral, pour situer l'apport de la méthode au gaz inerte proposée par KETY et SCHMIDT et la place de la technique à laquelle nous avons eu recours à la suite de LASSEN et MUNCK.

Dans la deuxième partie, nous avons tenté de schématiser les points essentiels concernant le problème complexe de la régulation circulatoire cérébrale. Le point le plus discuté, concerne le rôle du système nerveux vaso-moteur dans le domaine céphalique : ce rôle, nous l'avons vu, est assez limité et la première place revient en importance aux mécanismes de régulation humorale, en particulier au gaz carbonique.

Dans la troisième partie, nous avons essayé de donner une vue d'ensemble de la pharmacologie cérébrale. Le comportement si particulier de cette circulation privilégiée, sans doute parce que spécialement protégée est tel, que peu de drogues agissent à son niveau comme elles font sur un autre lit vasculaire viscéral. Il est nécessaire d'insister sur le nombre limité de produits dont on peut attendre. chez l'homme, une nette activité vaso-motrice. Ceci justifiait l'étude par notre technique d'un certain nombre de drogues connues pour leur bon effet clinique ou ayant été jugées de manière contradictoire, quant à leur efficacité vaso-motrice.

C'est dans notre quatrième partie que sont résumés les résultats de nos travaux. Nous rapportons d'abord l'étude concernant 12 malades atteints de thrombose de la carotide interne. Nous avons noté combien chez eux pouvaient être abaissé le débit sanguin cérébral ainsi que la consommation d'oxygène. Cependant, de l'étude des différences artério-veineuses en oxygène, nous avons pu retirer la possibilité d'un clivage en deux groupes : dans le premier, les malades gardent encore une bonne possibilité d'extraction de l'oxygène, et l'on peut considérer qu'ils sont en état d'insuffisance circulatoire cérébrale compensée ; dans le second, l'extraction de l'oxygène devient médiocre, et à la défaillance circulatoire se surajoute la défaillance métabolique : il s'agit d'un état d'insuffisance circulatoire cérébrale décompensée. Nous croyons pouvoir déduire de ce clivage une notion pronostique.

En deuxième lieu, nous avons tenté de préciser les rapports entre vieillissement, cérébrosclérose et démence artérielle, sous l'angle hémodynamique et métabolique. Si la notion d'âge n'implique pas forcément diminution du débit, par contre, c'est chez les sujets âgés qu'on trouve les débits les plus bas : sans doute, parce qu'avec l'âge survient la cérébrosclérose dont nous avons pu montrer qu'elle entraînait sur le plan hémodynamique une perturbation parallèle à sa gravité. Le débit sanguin cérébral et la consommation d'oxygène du cerveau diminuent de manière sensiblement proportionnelle à la sévérité des troubles cliniques. L'idée précédemment annoncée, concernant la possibilité de décompensation, se vérifie également dans ce groupe : le pincement de la différence artério-veineuse, c'est-à-dire la diminution du pouvoir de l'extraction de l'oxygène par le cerveau, signe une atteinte sévère de l'activité métabolique et correspond à un état de gravité clinique.

Nous nous sommes intéressés enfin à la vérification de l'action vaso-motrice de 4 drogues pour essayer de mettre en évidence leur possibilité de vaso-dilatation cérébrale. Sans attacher à toute augmentation une valeur formelle d'efficacité, et sachant bien que l'intensité du flux est moins importante que ce que le parenchyme peut en extraire, nous rapportons des résultats qui nous paraissent intéressants.

La Raubasine et la Caa 40 (Duvadilan) nous ont paru sans efficacité sur la circulation cérébrale.

L'étude de la Papavérine nous a confirmé dans cette idée — déjà notée par tous les auteurs — qu'elle présente une action, certes modérée, mais pratiquement constante sur le débit cérébral. Quant à l'Hydergine, elle nous a paru, chez les vasculaires tout au moins, avoir une action certaine, non seulement sur le débit, mais aussi sur la consommation d'oxygène qu'elle augmente de façon constante, franche et très significative sur le plan statistique, dans nos 18 cas.

Vu : *Le Président de Thèse,*

J. GERAUD.

Vu : *Le Doyen,*

G. LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 24 mai 1963

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

P. DOTTIN.

Bibliographie

1. Abreu (B.E.), Elliott (H.W), Sutherland (V.C.), Marcolis (L.) and Simon (A.). — Effect of morphine sulfate on cerebral blood flow and metabolism in man. *Fed. Proc,* 8 : 270, 1949.

2. Abreu (B.S.), Liddle (G.W.), Burks (A.L.), Simon (A.), Sutherland (V.) an Gordan (G.S.). — Effects of amphetamine, dihydroergotamine, and methadon on human cerebral blood flow and oxygen uptake. *Fed. Proc.,* 7 : 201, 1948.

3. Alman (R.W.), Bessman (A.N.), Hayes (G.J.) and Fazekas (J.F.). Influence of cerebrospinal fluid upon cerebral blood flow determination. *J. Lab. et Clin. Med.,* 39 : 752, 1952.

4. Aring (C.D.), Ryder (H.W.), Roseman (E.), Rosenhaum (M.) and Ferris (F.B. Jr.). — Effect of nicotinic acid and related substances on the intracranial blood flow of man. *Arch. Neurol. Psychiat.,* Chicago, 46 : 649-653, 1941.

5. Battey (L.L.), Heyman (A.) and Paterson (J.L. Jr.). — Effects of ethyl alcohol on cerebral blood flow and metabolism. *J. Amer. med. Ass.,* 152 : 6-10, 1953.

6. Baruk (H.), David (M.), Racine (M.), Vallancien et Borenstein (P.). — Etude expérimentale de l'action du lobe antérieur de l'hypophyse sur la circulation cérébrale et sur l'œdème cérébral acétylcholinique. *Ann. méd. psychol.,* 1 : 163-165, 1947.

7. Batson (O.V.). — Anatomical problems concerned in the study of cerebral blood flow. *Fed. Proc.,* 3 : 139-144, 1944.

8. Bennett (S.), Bassett (D.L.) and Beecher (H.K.). — Influence of anesthesia (ether, cyclopropane, sodium evipan) in the circulation under normal and shock conditions. *J. clin. Invest.,* 23 : 181-208, 1944.

9. Bentinck (R.C.), Gordan (G.S.), Adams (J.E.), Arnstein (L.J.) and Leake (T.B.). — Effect of desoxycorticosterone glucoside upon cerebral blood flow and metabolism of human subjects. *J. clin. Invest.,* 30 : 200-205, 1951.

10. Bernsmeier (A.). — (*Acta Neuroveget.,* Suppl. 5, Springer Verlag, 1954). Die chemische Blockierung des adrenergischen Systems am Menschen.

11. Bernsmeier (A.). — Probleme der Hirndurchblutung. *Zeibchrift für Kreislaufforshung.* Vol. 48, 1959.

12. Bernmeier (A.). — C. r. V. *Congrès Neurologique International* Lisbonne, 1953, Vol. III, 202.

13. Bernsmeier (A.). — *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.,* 59, 411, 1953.

14. Bernsmeier (A.). — *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg.,* 19, 88 (Darmstadt, 1953).

15. Bernsmeier (A.) und K. Siemons. — Die Messung der Hirndurchblutung mit der Stickoxydulmethode. *Pflgüers Archiv., Bd.* 258, S. 149-162, 1953.

16. Bernsmeier (A.) und K. Siemons. — (*Schweiz. Med. Wschr.* 83, 210, 1953). Der Hirnkreislauf bei der gesteuerten experimentallen Hypotension (Hypotension contrôlée).

17. Bolt (W.) und L. Wüllen. — (*Münchn. - Med. Wschr.,* 93, 1313, 1951). Zur Therapie infectiœser Kollapszustænde.

18. Bès (A.). — Le débit cardiaque du basedowien. Détermination par l'Albumine marquée à l'Iode 131. *Thèse,* Toulouse, 1958.

19. Binet (L.), Cachera (R.), Fauvert (R.) et Strumza (M.V.). — Anoxémie et circulation cérébrale. *C. R. Soc. Biol.,* Paris, 126 : 166-169, 1937.

20. Cannon (J.L.). — *U.S. Naval School of Aviation Medicine,* Pensacola Project No. NM 001-059-06-07 and NM 001-059-06-08, 1952.

21. Chorobski (J.) and Penfield (W.). — Cerebral vasodilator nerves and their pathway from medulla oblongata. *Arch. Neurol. Psychiat.,* Chicago, 28 : 1257-1289, 1932.

22. Clarke (E.), Jones (N.C.H.) and Logothetopoulos (J.). — (*Lancet,* 2, 567, 1954). — The action of Tolazoline hydrochloride on cerebral blood flow in cerebral thrombosis.

23. Cobb (S.) and Finesinger (J.E.). — Cerebral circulation XIX. The vagal pathway of the vasodilator impulses. *Arch. Neurol. Psychiat.,* Chicago, 28 : 1243-1256, 1932.

24. Cow (D.J.). — *Physiol.,* 42 : 125, 1911.

25. Crumpton (C.Q.), Rowe (G.G.), Capps (R.C.), Withmore (J.J.) and Murphy (Q.R.). — (*Circulation* 11, 106, 1955). The effect of Hexamethonium upon cerebral blood flow and metabolism in patient with premalignant and malignant hypertension.

26. Davis (E.W.), Mc Culloch (W.S.) and Roseman (E.). — Rapid changes in the oxygen tension of cerebral cortex during induced convulsions. *Amer. J. Psychiat.,* 100 : 825-829, 1944.

27. Deguise. — A propos de quelques malades traités par la Raubasine à fortes doses. Exploration des modifications vasculaires par les Radio Isotopes. *Thèse,* Toulouse, 1962.

28. Dewar (H.A.), Owen (S.G.), and Jenkins (A.R.). — (*Lancet,* 867, 1953). Influence of Tolazoline Hydrochloride (Priscol) on cerebral blood flow in patients with mitral stenosis.

29. Dietrich (S.) und Schwiegk (H.). — (*Deutsche Med. Wschr.*, 967, 1934). Neue Anschauungen über Pathogenese une Therapie der Angina pectoris.

30. Dumke (P.R.) and Schmidt (C.F.). — (*Amer. J. Physiol.*, 138, 421, 1943). Quantitative measurements of cerebral blood flow in the Macacque monkey.

31. Elliott (F.A.). — (*Brit. Med. J.* 792, 1958). Management of strokes.

32. Engel (D.). — Correspondence : cerebral blood vessels and priscol. *Brit. Med. J.*, 1 : 106, 1952.

33. Espagno (J.). — Le débit sanguin cérébral. *Thèse*, Toulouse, 1952.

34. Fazekas (J.F.), Albert (S.N.) and Alman (R.W.). — (*Amer. J. Med. Sci.*, 230, 128, 1955). Influence of Chlorpromazine and alcohol on cerebral hemodynamics and metabolism.

35. Fazekas (J.F.), Alman (R.W.) and Bessman (A.N.). — Cerebral physiology of the aged. *Amer. J. med. Sci.*, 223 : 245-257, 1952.

36. Fazekas (J.F.), Alman (R.W.) and Bessman (A.N.). — *Amer. J. M. Sc.*, 223 : 245, 1952.

37. Fazekas (J.F.), Bessman (A.N.), Cotsonas (N.J. Jr.) and Alman (R.W.). — *J. Gerontol.*, 8 : 137, 1953.

38. Fazekas (J.F.), Kleh (J.) and Witkin (L.). — *J. Am. Geriat. Soc.*, 1 : 836, 1953.

39. Ferris (E.B. Jr.). — Objective measurement of relative intracranial blood flow in man with observations concerning the hemodynamies of the craniovertebral system. *Arch. Neurol. Psychiat.*, Chicago, 46 : 377-401, 1941.

40. Fidesinger (J.E.). — Cerebral circulation. XVIII. Effect of caffeine on the cerebral vessels. *Arch. Neurol. Psychiat.*, Chicago, 28 : 1290-1325, 1932.

41. Finesinger (J.E.) and Cobb (S.). — Cerebral circulation. XXIV. The action of narcotic drugs on the pial vessels. *J. Pharmacol.* 53 : 1-33, 1935.

42. Finesinger (J.E.) and Putnam (T.J.). — Cerebral circulation. XXII. Induced variations in volume flow through the brain perfused at constant pressure. *Arch. Neurol. Psychiat.*, Chicago, 30 : 775-794, 1933.

43. Finnerty (F.A.), Guillaudeu (R.L.) and Fazekas (J.F.). — (*Circ. Res.* 5, 34, 1957). Cardiac and cerebral hemodynamics in drug induced postural collapse.

44. Finnerty (F.A.), Witkin (L.) and Fazekas (J.F.). — (*J. clin. Invest.*, 32, 568, 1953). Cerebral hemodynamics in acute postural collapse.

45. Forbes (H.S.). — The cerebral circulation : I. Observation and measurement of pial vessels. *Arch. Neurol, Psychiat.*, Chicago, 19 : 751-761, 1928.

46. Forbes (H.S.) and Cobb (S.). — Vasomotor control of cérébral vessels. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 18 : 201-217, 1938.

47. Forbes (H.S.), Wolff (H.G.) and Cobb (S.). — The cerebral circulation. X. The action of histamine. *Amer. J. Physiol.*, 89 : 226-272, 1929.

48. Forbes (H.S.) and Wolff (H.G.). — Cerebral circulation. III. The vasomotor control of cerebral vessels. *Arch. Neurol.* Psychiat., Chicago, 19 : 1057-1086, 1928.

49. Freyan (F.A.), Woodford (R.F.) and Kety (S.S.). — Cerebral blood flow and psychosis of senility. *J. Nerv. and Ment. dis.*, 113. 449, 1951.

50. Garfunkel (J.M.), Baird (H.W.) and Wyeis. — *A.M.A. Am. J. Dis. Child.*, 84 : 741, 1952.

51. Garfunkel (J.M.), Baird (H.W.) and Ziegler. — The relationship of oxygen consumption to cerebal activity. *Philadelphia, Pa.*

52. Géraud (J.), Bès (A.), Delpla (M.), Marc-Vergnes (J.-P.). — La détermination du débit sanguin cérébral chez l'homme. *La méthode au Crypton* 85, (sous presse).

52 *bis*. Géraud (J.), Bès (A.), Rascol (A.), Delpla (M.), Marc-Vergnes (J.-P.). — Mesure du débit sanguin cérébral au Crypton 85. Quelques applications physiopathologiques et cliniques. (Réunion commune des Sociétés Française et Suisse de Neurologie : Montreux : 16, 17 Mai 1963. - In *Revue Neurologique*, (sous presse).

53. Gibbs (F.A.). — Cerebral blood flow preceding and accompanying experimental conclusions. *Arch. Neurol. Psychiat.* Chicago 30 : 1003-1010, 1933.

54. Gibbs (E.L.), Gibbs (F.A.), Hayne (R.) and Maxwell (H.). — *Res. Pub. A. Res. Nerv. Ment. Dis.* 26 : 131, 1947.

55. Gibbs (F.A.), Gibbs (E.L.) and Lennox (W.G.). — The cerebral blood flow in man as influenced by adrenaline, caffein, amyl nitrite, and histamine. *Amer. Heart J.* 10 : 916-924, 1935.

56. Gibbs (F.A.), Gibbs (E.L.) and Lennox (W.G.). — Changes in human cerebral blood flow conséquent on alterations in blood gazes. *Amer. J. Physiol.*, 111 : 557-563, 1935.

57. Gibbs (E.L.), Lennox (W.G.) and Gibbs (F.A.). - *Am. J. Psychiat.*, 102 : 184, 1945.

58. Gibbs (F.A.), Maxwell (H.) and Gibbs (E.L.). — *A.M.A. Arch.* Neurol. Psychiat., 57 : 137, 1947.

59. Gloning (K.) und Klausberger (E.M.). — (*Wien. Klin. Wschr.*, 70, 145, 1958.) Untersuchungen über die Hirgefâssfnktion im Bewegungsfilm.

60. Goodman (L.S.) and Gilman (A.). — *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Macmillan, New-York, 1955.

61. Gordan (G.S.) and Adams (J.F.). — Cerebral metabolism in the aging process : the steroid factor. In : *Hormones and the Aging Process.*, pp. 299-309. *Academic Press*, New-York, 1956.

62. Gottstein (U.). — Der Hirnkreislauf unter dem Einfluss vasoaktiver Substanzen. *Dr Alfred Hüthig Verlag G.M.B.H.*, Heidelberg, 1962.

63. Grant (F.C.), Spitz (E.B.), Shenkin (H.A.), Schmidt (C.F.) and Kety. — *Tr. Am. Neurol. A.*, 72 : 82, 1947.

64. Gregg (D.E.) and Shipley (R.E.). — Experimental approaches to the study of the cerebral circulation. *Fed. Proc.*, 3 : 144-151, 1944.

65. Hafkenschiel (J.H.) and Friedland (C.K.). — *J. Pharmacol. et Eper. Therap.*, 106, 391, 1952.

66. Hafkenschiel (J.H.), Sellers (A.M.), King (G.A.) and Thorner (M.W.). — (*Ann. New-York Acad. Sci.*, 61, 78, 1955). Preliminary observations on the effects of parenteral Reserpine on cerebral blood flow, oxygen and glucose metabolism, and electroencephalograms of patients with essential hypertension.

67. Hangarter (W.) und Henssge (J.). — (*Deutsche Med. Wschr.*, 81, 937, 1956). Zur Behandlung von apoplektischen Insulten mit gefæberweiternden Mitteln.

68. Hedlund (S.) and Nylin (G.). — Cerebral blood flow and circulation time, studied with labelled erythrocytes. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1962, CXXXIX, N° 3-4.

69. Heyck. — Der Einfluss der Ausgaugslage auf Sympathikolytische Effekte am Hirnkreislauf bei cerebrovasculæren Erkrankungen. *Aerztl. Forsch.*, 15, 243-251, 1951.

70. Heyman (A.), Patterson (J.L. Jr.) and Duke (T.W.). — *J. clin. Invest.*, 31 : 824, 1952.

71. Hickman (J.B.), Schieve (J.F.) and Wilson (W.P.). — The relation between retinal and cerebral vascular reactivity in normal and arteriosclerotic subjects. *Circulation*, 7 : 84-87, 1953.

72. Hine (C.H.), Shick (A.F.), Marcolis (L.), Burbridge (T.N.) and Simon (A.). — Effect of alcohol in small doses and tetraethylthiuramdisulphide (antabus) on the cerebral blood flow and cerebral metabolism. *J. Pharmacol.*, 106 : 253,260, 1952.

73. Ingvar (D.H.), Dietrich (W.), Lübbers and Siesjo (B.O.). — Measurement of oxygen tension on the surface of the cerebral cortex of the cat during hyperoxia and hypoxia. *Acta physiol. Scand.*, 1960, 48. 373-381.

74. Ingvar (D.H.) and Lassen (N.A.). — Regional blood flow of the cerebral cortex determined by Krypton 85. *Acta physiol. scand.*, 1962, 54 325-338.

75. Jayne (H.W.), Scheinberg (P.), Rich (M.) and Belle (M.S.). — (*J. Clin. Invest.*, 31, 101, 1952). The effect of intravenous papaverine-hypochloride on the cerebral circulation.

76. Kaindl (F.), Pærtan (J.) und Polsterer (P.). — (*Wien. Klin. Wschr.* 68, 186, 1956). Zur klinischen Anwendung eines neuen Vasodilatans.

77. Kennedy (C.) and Sokoloff (L.). — An adaptation of the nitrous oxide method to the study of the cerebral circulation in children ; normal values for cerebral blood flow and cerebral metabolic rate in chilhood. *J. clin. Invest.*, 36 : 1130-1137, 1957.

78. Kety (S.S.). — Quantitative determination of cerebral blood flow in man. In : *Methods in Medical Research*, edited by V.R. Potter, Chicago, Yearbook Publ., 1948, vol. I, p. 204.

79. Kety (S.S.). — Circulation and metabolism of the human brain in health and disease. *Amer. J. Med.*, 8 : 205-217, 1950.

80. Kety (S.S.). — In : *The Control of the Circulation of the Blood.* London, Dawson, 1956, p. 176.

81. Kety (S.S.). — Unpublished observations.

82. Kety (S.S.), Hafkenschiel (J.H.), Jeffers (W.A.), Leopold (I.H.) and Shenkin (H.A.). — The blood flow vascular resistance, and oxygen consumption of the brain in essential hypertension. *J. clin. Invest.*, 27 : 511-514, 1948.

83. Kety (S.S.), Harmel (M.H.), Broomell (H.T.) and Rhode (C.B.). *J. Biol. Chem.*, 48 : 487, 1948.

84. Kety (S.S.), King (B.D.), Horvath (S.M.), Jeffers (W.A.) and Hafkenschiel (J.H.). — The effects of an acute réduction in blood pressure by means of differential sympathetic block on the cerebral circulation of hypertensive patients. *J. clin. Invest.*, 29 : 402-407, 1950.

85. Kety (S.S.), Polis (B.D.), Nadler (C.S.) and Schmidt (C.F.). — *J. Clin. Invest.*, 27 : 500, 1948.

86. Kety (S.S.) and Schmidt (C.F.). — *Am. J. Physiol.*, 143 : 53, 1945.

87. Kety (S.S.) and Schmidt. — *J. Clin. Invest.*, 25 : 107, 1946.

88. Kety (S.S.) and Schmidt (C.F.). — *J. Clin. Invest.*, 27 : 476, 1948.

89. Kety (S.S.) and Schmidt (C.F.). — *J. Clin. Invest.*, 27, 484, 1948.

90. Kety (S.S.), Shenkin (H.A.) and Schmidt (C.F.). — The effects of increased intracranial pressure on cerebral circulatory functions in man. *J. Clin. Invest.*, 27 : 493-499, 1948.

91. Kennedy (C.) and Sokoloff (L.). — J. clin. Invest., 36 : 1130, 1957.

92. King (B.D.), Sokoloff (L.) and Wechsler (R.L.). — (*J. Clin. Invest.*, 31, 273, 1952). The eflects of 1-Epinephrine and 1-Norepinephrine upon cerebral circulation and metabolism in man.

93. Kleinerman (J.), Sancetta (S.M.), Lynn (R.B.), Stahl (R.) and Hackel (D.B.). — Studies of hemodynamic changes in human beings following induction of high spinal anesthesia. III. The effect on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and glucose metabolism. *J. Lab. Clin. Med.*, 40 : 819-820, 1952.

94. Koopmans (S.). — The function on the blood vessels in the brain. II. The effect of some narcotics, hormones, and drugs. *Arch. Néerl. Physiol.*, 24 : 250-266, 1939.

95. Lambertsen (C.J.), Kough (R.H.), Cooper (D.Y.), Emmel (G.L.), Loeschke (H.H.) and Schmidt (C.F.). — *J. Appl. Physiol.*, 5 : 471, 1953.

96. Lassen (A.). — Cerebral blood flow an oxygen consumption in man. *Physiol. Rev.*, vol. 39 : 1959.

97. Lassen (N.A.) and Lane (M.H.). — Validity of internal jugular blood for study of cerebral blood flow and metabolism.

98. Lassen (N.A.) and Munck (O.). — *Acta Physiol. Scandinav.*, 33 : 30, 1955.

99. Lassen (N.A.) and Munck. — *Acta psychiat. neurol. scand.*, 31 : 71, 1956.

100. Lassen (N.A.), Munck (O.) and Tottey (E.R.). — Copenhagen : Mental function and cerebral oxygen consumption in organic dementia. *A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat.*, vol. 77, pp. 126-133, 1957.

101. Lazorthes (G.). — *Vascularisation et circulation cérébrales.* 1 vol. Masson, 1961.

102. Lazorthes (G.) et Campan (L.). — Classification hémodynamique des troubles circulatoires cérébraux et leurs remèdes (*Excerptum : Folia Ang.*, vol. IX, fasc. I-II, 1962.

103. Lewis (B.M.), Sokoloff (L.), Wechsler (R.L.), Wentz (W.B.) and Kety (S.S.). — *U.S. Naval Air Development Center Report*, N°. NADC-MA-5601, Johnsvill, Pa., 20, 1956.

104. Lewis (B.M.), Sokoloff (L.) and Kety (S.S.). — *Am J. Physiol.*, 183 : 638, 1955.

105. Lewis (B.M.), Sokoloff (B.M.) and Kety (S.S.). — *Am. J. Phyl.*, 183 : 638, 1955.

106. Linden (L.). — The effect of stellate ganglion block on cerebral circulation in cerebro-vascular accidents. (*Acta Med. Scand.*, 1955, supp. 301).

107. Loman (J.), Rinkel (M.) and Myerson (A.). — The intracranial and peripheral vascular effects of nicotinic acid. *Amer. J. Med. Sci.*, 202 : 211-216, 1941.

108. Ludwigs (N.) and Schneider (M.). — Ueber den Einfluss des Halssympathicus auf die Gehirndurchbluntung. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 259 : 43-55, 1954.

109. Mc Call (M.L.) and Taylor (H.W.). — *Amer. J. Med. Sci.*, 226, 537, 1953.

110. Mainzer (F.). — (*Therapiewoche Karlsruhe,* 5, 313, 1955). Die Frühbehandlung des Schlaganfalles und anderer cerebraler Durchblungungsstrœrungen mit Euphyllin (Aminophyllin).

111. Moyer (J.H.), Miller (S.I.) and Snyder (H.). — Effect of increased jugular pressure on cerebral hemodynamies. *J. Appl. Physiol.,* 7 : 245-247, 1954.

112. Moyer (J.H.), Morris (G.), Pontius (R.) and Hershberger (R.). (*Circulation,* 14, 380, 1956). Effect of Chlorpromazine on cerebral hemodynamics and cerebral oxygen metabolism in man.

113. Moyer (J.H.), Tashnek (A.B.), Miller (S.J.), Snyder (H.) and Bowman (R.O.). — (*Amer. J. Med. Sci.,* 224, 377, 1952). The effect of Theophylline with Ethylendiamine (Aminophylline) and caffeine on cerebral homodynamics and cerebrospinal fluid pressure in patients with hypertensive headches.

114. Müller (G.M.). — (*Münch. Med. Wschr.,* 95, 273, 1953). Adenosinverbindungen in der Migrænetherapie.

115. Munck (O.) and Lassen (N.A.). — Bilateral cerebral blood flow and oxygen consumption in man by use of Krypton 85. *Circul. res.,* vol. V, 2, 1957.

116. Myerson (A.), Halloran (R.D.) and Hirsch (H.L.). — Technique for obtaining blood from the internal jugular vein and internal carotid artery. *Arch. Neurol. Psychiat.,* Chicago, 17 : 807-808, 1927.

117. Noell (W.) and Schneider (M.). — *Plügers Arch.,* 247 ; 514, 1944.

118. Norcross (N.C.). — Intracerebral blood flow : an experimental study. *Arch. Neurol. Psychiat.,* Chicago, 40 : 291-299, 1938.

119. Novack (P.), Shenkin (H.A.), Bortin (L.), Goluboff (B.) and Soffe (A.M.). — The effects of carbon dioxide inhalation upon the cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption in vascular disease. *J. Clin. Invest.,* 32 : 696-702, 1953.

120. Nylin (G.) and Blomer (H.). — Studies on distribution of cerebral blood flow with thorium B-labeled erythrocytes. *Circulation,* res., 3 : 79-85, 1955.

121. Patterson (J.L. Jr.), Heyman (A.), Battey (L.L.) and Ferguson (R.W.). — *J. Clin. Invest.,* 34 : 1857, 1955.

122. Petterson (J.L. Jr.), Heyman (A.) and Duke (T.). — *Am. J. med.,* 12 : 383, 1952.

123. Rein (H.). — (*Z. Biol.,* 87, 394, 1928). Die Thermostromuhr.

124. Reisner (H.). — (*Zeitschr. f. Alternsforschg.* 12, 140, 1958). Die Pathogenese Differentialdiagnose und Therapie des Durchbluntungsstœrungen.

125. Riser (M.). — La circulation cérébrale. *Rev. Neurol.,* 1936, 65, 1061-1173.

126. Riser (M.). — Les spasmes vasculaires de l'encéphale. *J. Méd. Fr.,* 1937, 26, 228-231. « Le spasme vasculaire » : *Journées internationales périodiques de cardiologie de Royat,* 1937, Clermont-Ferrand, imp. de l'Avenir.

127. Riser (M.) et Géraud (J.). — L'œdème cérébro-méningé des vasculaires. *Revue du Praticien,* 1952, t. 2, n° 29, 1931-1938.

128. Riser (M.), Planques (J.) et Barbier. — L'hypertension intra-crânienne chez les hypertendus artériels. *Press. Méd.,* 1939, 47, 649-652.

129. Roseman (E.), Goodwin (C.W.) and Mc Culloch (W.S.). — Rapid changes in cerebral oxygen tension induced by altering the oxygenation and circulation of the blood. *J. Neurophysiol.,* 9 : 33-40, 1946.

130. Scheinberg (P.). — Cerebral blood flow in vascular diseases of the brain. *Am. J. Med.,* 8 : 139 ; 1950.

131. Scheinberg (P.). — The effect of nicotinic acid on the cerebral circulation wigh observations on extracerebral contamination of cerebral venous blood in the nitrous oxide procedure for cerebral blood flow. *Circulation,* 1 : 1148-1154, 1950.

132. Scheinberg (P.). — Cerebral circulation and metabolism in hyperthyroidism. *J. clin. Invest.,* 29 : 1010-1013, 1950.

133. Scheinberg (P.). — Cerebral blood flow and metabolism in pernicious anemia. *Blood,* 6 : 213-227, 1951.

134. Scheinberg (P.), Blackburn (J.) and Rich (M.). — (*J. clin. Invest.,* 32, 125, 1953). The effects of intravenous Priscoline on cerebral circulation and metabolism.

135. Scheinberg (P.), Blanckburn (I.), Rich (M.) and Saslauw (M.). — Effects of aging on cerebral circulation and metabolism. *Arch. Neurol. Psychiat.,* Chicago, 70 : 77-85, 1953.

136. Scheinberg (P.), Jayne (H.W.), Blackburn (L.I.) and Rich (M.). Studies of cerebral circulation functions following intravenous administration of procaine hydrochloride. *Arch. Neurol. Psychiat.,* Chicago, 68 : 815-818, 1952.

137. Scheinberg (P.), Jayne (H.W.), Rich (M.), Belle (M.S.) and Gables (C.). — (*J. Clin. Invest.*, 30, 671, 1951). The effects of intravenous papaverine and procaine on cerebral circulation and métabolism.

138. Scheinberg (P.) and Stead (E.A. Jr.). — *J. Clin. Invest.,* 28 : 1163, 1949.

139. Schieffer (W.) and Tonnis. — Zbl. Neurochir., 14 : 88, 1954.

140. Schieve (J.F.) and Wilson (W.P.). — The influence of age, anesthesia and cerebral arteriosclerosis on cerebral vascular activity to carbon dioxide. *Amer. J. Med.* 15 : 171-174, 1953.

141. Schieve (J.F.) and Wilson (W.P.). — *J. Clin. Invest.,* 32 : 33, 1953.

142. Schmidt (C.F.). — The intrinsic regulation of the circulation in the Hypothalamus of the cat. *Amer. J. Physiol.,* 110 : 137-152, 1934.

143. Schmidt (C.F.). — *The cerebral circulation in Health and Disease.* Charles C. Thomas, Springfield, 1950.

144. Schmidt (C.F.) and Hendrix (J.P.). — The action of chemical substances on cerebral blood vessels. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 18 : 229-276, 1937.

145. Schmidt (C.F.) and Pierson (J.C.). — The intrinsic regulation of the blood vessels of the medulla oblongata. *Amer. J. Physiol.*, 108 : 241-263, 1934.

146. Sensenbach (W.), Madison (L.), Eisenberg (S.) and Ochs (L.). The cerebral circulation and metabolism in hyperthyroidism and mixedema. *J. Clin. Invest.*, 33 : 1434-1440, 1954.

147. Sensenbach (W.), Madison (L.) and Ochs (L.). — A comparison of the effects of 1-nor-epinephrine, synthetic 1-epinephrine and U.S.P. epinephrine upon cerebral blood flow and metabolism in man. *J. clin. Invest.*, 32 : 226-232, 1953.

148. Sensenbach (W.), Madison (L.) and Ochs (L.). — The effect of ACTH and cortisone on cerebral blood flow and metabolism. *J. clin. Invest.*, 32 : 372-380, 1953.

149. Sensenbach (W.), Madison (L.) and Ochs (L.). — (J. Clin. Invest., 32, 226, 1953). Comparison of effects of 1-Norepinephrine, synthetic 1-Epinephrine and USP-Epinephrine upon cerebral blood flow and metabolism in man.

150. Sèze (S. de). — De l'anémie cérébrale à la congestion cérébrale. *Sem. Hôp. Paris*, 14 : 307-314, 1938.

151. Sheldon, Steiner, Kwan Hsu, Leo Oliner and Roy H. Behnke. The measurement of cerebral blood flow by external isotope counting. *J. Clin. Invest.*, vol. 41, 12, 1962.

152. Shenkin (H.A.). — (*J. ampl. Physil.*, 3, 465, 1951). Effects of various drugs upon cerebral circulation and metabolism of man.

153. Shenkin (A.A.), Harmal (M.H.) and Kety (S.S.). — *A.M.A. Arch. Neurol. and Psychiat.*, 68, 408, 1952.

154. Shenkin (H.A.), Hafkenschiel (J.H.) and Kety (S.S.). — Effects of sympathectomy on the cerebral circulation of hypertensive patients. *Arch. Surg.*, Chicago, 61 : 319-324, 1950.

155. Shenkin (H.A.). — Effects of various drugs upon cerebral circulation and metabolism in man. *J. appl. Physiol.*, 3 : 465-471, 1951.

156. Shenkin (H.A.). — The cerebral circulation in post-operative intracranial hypotension. *J. Neurosurg.*, 10 : 48-51, 1953.

157. Shenkin (H.A.), Cabieses (F.), Van Den Noordt (G.), Sayers (P.) and Coopperman (R.). — *J. Neurosurg.*, 8 : 38, 1951.

158. Shenkin (H.A.), Harmel (M.H.) and Kety (S.S.). — *A.M.A. Arch. Neurol. et Psychiat.*, 60 : 240, 1948.

159. Shenkin (H.A.), Spitz (E.G.), Grant (F.C.) and Kety (S.S.). — The acute effects on the cerebral circulation of the reduction of increased intracranial pressure by means of intravenous glucose or ventricular drainage. *J. Neurosurg.*, 5 : 466-470, 1948.

160. Sohler (T.P.), Lothrop (G.N.) and Forbes (H.S.). — The pial circulation of normal, non-anesthetized animals. II. The effecls of drugs, alcohol, and CO_2. *J. Pharmacol.*, 71 : 331-335, 1941.

161. Sokoloff (L.). — The action of drugs on the cerebral circulation. *Pharmacol. Rev.*, 1959, 11. 1-95.

162. Sokoloff (L.). — In : Handbook of Physiology, Washington D.C. : *American Physiological Society*. In press.

163. Sokoloff (L.) and Wagner (J.). — Unpublisched observations.

164. Soskin (S.), Priest (W.S.) and Schutz (W.J.). — (*Amer. J. Physiol.*, 108, 107, 1934). The influence of epinephrine upon the exchange of sugar between blood and muscle.

165. Stewart (G.N.). — *J. Physiol.*, 15 : 1, 1894.

166. Stewart (G.N.). — *J. Physiol.*, 15 : 31, 1894.

167. Thomas (C.B.). — The cerebral circulation. XXXI. Effect of ethyl alcohol on cerebral vessels. *Arch. Neurol. Psychiat.*, Chicago, 38 : 321-339, 1937.

168. Unna (K.). — (*Arch. exp. Path. Pharm.*, 213, 207, 1951). Pharmakologische Untersuchungen über neue Sympatolabkœmmlinge.

169. Wechsler (R.L.), Kleiss (L.M.) and Kety (S.S.). — (*J. Clin. Invest.*, 29, 28, 1950). The effects of intravenously administered Aminophylline on cerebral circulation and metabolism in man.

170. Whittaker (S.R.F.) and Winton (R.R.). — The apparent viscosity of blood glowing in the isolated hind limb of the dog and its variation with corpuscular concentration. *J. Physiol.* 78 : 339-369, 1933.

171. Wiemers (K.). — (*Arch. exp. Path. Pharm.*, 213, 314, 1951). Uber gefæberweiternde Aralkyle der Adrenalin-Benzedrinreihe.

II. Mittlg. Analyse der peripheren Kreislaufwirkungen.

172. Wolff (H.G.). — The cerebral circulation. XIa. The action of acetylcholine. XIb. The action of the posterior lobe of the pituitary gland. XIc. The action of amyl nitrite. *Arch. Neurol. Psychiat.*, Chicago, 22 : 686-690, 1936.

173. Wolff (H.G.). — The cerebral circulation. *Physiol. Rev.*, 16 : 545-596, 1936.

174. Wolff (H.G.) and Lennox (W.G.). — Cerebral circulation. XII. The effect on pial vessels of variations in the O, and CO^2 content of the blood. *Arch. Neurol. Psychiat.*, Chicago, 23 : 1097-1120, 1930.

Table des Matières

INTRODUCTION 17

PREMIERE PARTIE

METHODOLOGIE

CHAPITRE PREMIER. — *Historique et Généralités* 23

CHAPITRE II. — *Les méthodes de mesure du débit sanguin cérébral* 27

CHAPITRE III. — *Les différentes méthodes d'étude de la circulation cérébrale* 29

CHAPITRE IV. — *La méthode aux gaz inertes* 35

CHAPITRE V. — *Les valeurs normales du débit sanguin cérébral* . 41

CHAPITRE VI. — *Contribution personnelle : La méthode utilisée, la technique au Crypton 85* 47

— Description de la technique 49

— Nos résultats 55

— Critiques et commentaires concernant les techniques aux gaz inertes 61

DEUXIEME PARTIE

REGULATION DE LA CIRCULATION CEREBRALE

CHAPITRE PREMIER. — *Le Gradient de pression ou pression de perfusion* 71

CHAPITRE II. — *La résistance vasculaire cérébrale* 73

La viscosité sanguine 73
La pression intracrânienne 74
La taille et le tonus des vaisseaux cérébraux 75
a) mécanisme de régulation neurogène 75
b) mécanisme de régulation humorale 79

TROISIEME PARTIE

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

I. — LES VASODILATATEURS 91

Les dérivés de la Théophylline 91
Les dérivés de l'Adénosine 93
La Caféine 96
La Khelline 97
Les dérivés de l'Imidazoline 98
Le Dilatyl 99
Le Vasculat 100
La Réserpine 101
La Régitine 103
La Persantine 104
L'Acide Nicotinique 104
L'Histamine 105
L'Acétylcholine 107
Les dérivés de la Phénothiazine 108
La Procaïne 110
Les Nitrites 111
Les Ganglioplégiques hypotenseurs 112

II. — LES VASOCONSTRICTEURS

L'Adrénaline 115
La Noradrénaline 117
L'Ephédrine 119
L'Effortil 120
La Synéphrine 121

III. — DROGUES DIVERSES

Les Anesthésiques 123
Les Narcotiques 125

L'Alcool éthylique 125
Les excitants du Système nerveux central 126
Les Hormones 126

QUATRIEME PARTIE

NOS TRAVAUX

Chapitre premier. — *Détermination du débit sanguin dans plusieurs aspects de la maladie vasculaire cérébrale* 133
a) Les thromboses de la carotide interne 133
b) Le débit cérébral du sujet âgé 137

Chapitre II. — *Etude pharmacodynamique sur la circulation cérébrale* 149
La Raubasine 151
La Papavérine 155
Le Duvadilan 161
L'Hydergine 165

Conclusion 179

Bibliographie 183